

Université de Montréal

La balance sympatho-vagale et le bruxisme du sommeil

par

Nelly Huynh

Département de sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences biomédicales

Février, 2006

© Nelly Huynh, 2006



W
4
U58
2006
~~V.112~~
V.111

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

La balance sympatho-vagale et le bruxisme du sommeil

présentée par :
Nelly Huynh

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marie Dumont, PhD, Président-rapporteur
Gilles Lavigne, DMD, PhD, Directeur de recherche
Jacques de Champlain, MD, PhD, Co-directeur
Arlette Kolta, PhD, Membre du jury
Paul Pionchon, DCD, PhD, Examineur externe
Marc Lavoie, PhD, Représentant du doyen de la FES

Résumé

Le sommeil est une période de récupération physiologique et psychologique qui se distingue des autres états quiescents par la conservation d'un certain niveau d'échange avec l'environnement. Certaines perturbations du sommeil peuvent aussi avoir des origines intrinsèques telles les troubles de mouvements répétitifs comme le bruxisme du sommeil.

La contraction répétitive des muscles masticateurs peut être accompagnée de grincement des dents pendant la nuit chez les sujets atteints du bruxisme du sommeil. L'étiologie du bruxisme du sommeil n'est pas encore pleinement expliquée, mais il existe plusieurs pistes de recherche dont une association avec le système nerveux autonome qui sera explorée dans cette thèse.

Récemment, il a été observé qu'une séquence d'évènements semble précéder chaque épisode de bruxisme : une activation de l'électroencéphalogramme et une augmentation de la fréquence cardiaque. La première étude a donc été conçue pour évaluer et caractériser les épisodes de bruxisme en relation avec l'activité statique (ex : stades de sommeil) et dynamique (ex : modulation du système nerveux autonome) lors du sommeil chez les bruxeurs et les sujets témoins. La deuxième étude consiste en un essai clinique expérimental, randomisé, double-aveugle, chassé-croisé et contrôlé, lors duquel le propranolol (120 mg), un β -bloqueur non-sélectif, et la clonidine (0.3 mg), un agoniste α_2 sera administré. Ces deux médicaments inhibent l'activité sympathique par des mécanismes différents, mais tous deux peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le système nerveux central.

Pour ces deux études, des enregistrements polygraphiques du sommeil ont été faits dans un laboratoire de sommeil. Le sommeil et le bruxisme du sommeil sont analysés avec des critères de recherche validés. Pour évaluer l'activité sympathique, nous avons utilisé l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque, méthode couramment utilisée et non-invasive.

Dans la première étude, les bruxeurs possèdent une architecture de sommeil similaire aux sujets témoins, mais on remarque une forte association entre les épisodes de

bruxisme et les micro-éveils. Ces épisodes sont précédés, à – 8 minutes, par une augmentation du tonus sympathique. Dans la deuxième étude, le propranolol ne semble pas avoir d'effet sur le sommeil, alors que la clonidine a supprimé le sommeil paradoxal, provoquant une augmentation de la durée totale du 2^e stade de sommeil. De plus, le propranolol n'a eu aucun effet sur l'index de bruxisme du sommeil. Par contre, la clonidine a diminué l'index de bruxisme (61%), en inhibant l'augmentation de l'activité sympathique qui précède un épisode de bruxisme. Ceci supporte donc l'influence du système nerveux sympathique sur la séquence des événements précédant les épisodes de bruxisme.

En conclusion, ces deux études nous donnent une vue d'ensemble sur la physiopathologie et l'étiologie du bruxisme du sommeil permettant ainsi de suggérer quelques traitements à explorer dans des essais cliniques à large échantillon et à long terme.

Mots-clés : bruxisme du sommeil, système nerveux autonome, variabilité de la fréquence cardiaque, propranolol, clonidine

Abstract

Sleep is a period of physiological and psychological recuperation which is different from other quiescent status because a certain level of contact with the environment is maintained. Some sleep disorders can have an intrinsic origin like sleep bruxism, a movement disorder.

Rhythmic masticatory muscle activity (RMMA) can be accompanied by teeth grinding during sleep in subjects with sleep bruxism. Sleep bruxism's etiology is still not fully understood, but there are many possible avenues that can be explored, like its association with the autonomic nervous system which will be explored in this thesis.

Recently, it was showed that a sequence of events seems to precede each episode of sleep bruxism: an electroencephalographic activation and an acceleration of the heart rate. The first study evaluated and characterized sleep bruxism episodes with regard to static (ex.: sleep stages) and dynamic activity (ex.: autonomic nervous system modulation) during sleep in sleep bruxers and control subjects. The second study consisted of a randomized double-blind crossover, placebo controlled clinical study with propranolol (120 mg), a non-selective β -blocker, and clonidine (0.3 mg), a α_2 agonist. These two medications inhibit sympathetic activity through different pathways but being liposoluble, they can both cross the blood-brain barrier to reach the central nervous system.

For these two studies, polygraphic sleep recordings were done in a sleep laboratory for all subjects included in the studies. Sleep and sleep bruxism were scored according to validated research criteria. To determine the sympatho-vagal dominance, a spectral analysis of the heart rate variability was used because it is widely used, non-invasive method.

In the first study, it was observed that sleep bruxers have a similar sleep quality and architecture than the control subjects, but a strong association between sleep bruxism episodes and micro-arousals. These sleep bruxism episodes are preceded, starting at - 8 minutes, by an increase in sympathetic activity. In the second study, propranolol does not have any effect on sleep while clonidine suppressed rapid eye movements (REM) sleep resulting in an increase of sleep stage 2 duration. Propranolol did not influence the sleep

bruxism index. On the other hand, clonidine decreased the sleep bruxism index (61%) by inhibiting the increased sympathetic activity which precedes a sleep bruxism episode. These results show the influence of the sympathetic nervous system on the sequence of events preceding most sleep bruxism episodes.

In conclusion, these two studies give us an overview on sleep bruxism physiopathology and etiology which can suggest which treatments should be explored in futur large sample and long term clinical trials.

Keywords: sleep bruxism, autonomic nervous system, heart rate variability, propranolol, clonidine

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	x
Liste des sigles et abréviations : <i>en français</i>	xi
Liste des sigles et abréviations : <i>en anglais</i>	xii
Remerciements.....	xiv
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Revue de la littérature	3
1.1 Le sommeil.....	4
1.1.1 Sommeil lent	4
1.1.2 Sommeil paradoxal.....	6
1.1.3 Sommeil et rythme circadien	6
1.1.4 Micro-éveils	9
1.2 Le bruxisme du sommeil.....	10
1.2.1 Description	10
1.2.2 Bruxisme et mastication.....	11
1.2.3 Physiopathologie possible du bruxisme.....	13
1.2.4 Bruxisme et stress	13
1.2.5 Bruxisme et micro-éveils	13
1.2.6 Bruxisme et système nerveux autonome.....	16
1.2.7 Études pharmacologiques.....	16
1.2.8 Traitements du bruxisme du sommeil.....	18
1.2.9 Transmission familiale ou mimétisme?	18
1.3 Influence du système nerveux autonome pendant le sommeil.....	19
1.3.1 Anatomie et mode d'action du système nerveux autonome	20
1.3.2 Système nerveux autonome et sommeil lent.....	22
1.3.3 Système nerveux autonome et sommeil paradoxal	23

	viii
1.3.4 Système nerveux autonome et rythme circadien.....	25
1.3.5 Système nerveux autonome et l'âge.....	26
1.4 Pharmacologie.....	27
1.4.1 Le propranolol.....	27
1.4.2 La clonidine.....	29
Chapitre 2 : Problématique et hypothèses.....	32
2.1 Problématique	33
2.2 Hypothèses	34
2.3 Méthodes	34
2.3.1 Sujets	34
2.3.2 Analyse.....	35
Chapitre 3 : Articles de recherche.....	38
3.1 Premier article : <i>Sleep Bruxism is Associated to Micro-arousals and an Increase in Cardiac Sympathetic Activity</i>	39
3.2 Deuxième article: <i>The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—on Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies</i>	65
Chapitre 4 : Discussion générale.....	93
4.1 Bruxisme et sommeil	94
4.2 Bruxisme du sommeil et micro-éveils	95
4.3 Bruxisme du sommeil et balance sympatho-vagale	96
4.4 Mécanismes d'action putatifs des médicaments	99
4.5 Limites des études	100
4.6 Traitements.....	102
Chapitre 5 : Conclusion.....	105
5.1 Conclusions générales.....	106
5.2 Perspectives futures.....	106
Bibliographie.....	108
Annexe I : Curriculum Vitae.....	xv
Annexe II : Contribution des auteurs aux articles	xxii
Annexe III : Accord des coauteurs et permission de l'éditeur	xxv

Liste des tableaux

Premier article : *Sleep Bruxism is Associated to Micro-arousals and an Increase in Cardiac Sympathetic Activity*

Table I Study groups and gender difference for overall mean (SEM) of RMMA/SB index, micro-arousal index, SWA, mean RR intervals, sympatho-vagal balance (LF/HF), sympathetic (normalized LF) and parasympathetic (normalized HF) tones are shown.	57
--	----

Deuxième article: *The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—on Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies*

Table I—Sleep and Sleep Bruxism Variables During Placebo and Medication Nights for Both Study 1 and Study 2.	81
Table II—Sleep and Sleep Bruxism Variables During Placebo and Clonidine Nights for Both Responders and Nonresponders.	82
Table III—Heart Rate Variability During 3-Minute Sections in the Absence of Any Motor Activity of Both Studies During Placebo and Medication Nights	83
Table IV—Heart Rate Variability During 3-Minute Sections in the Absence of Any Motor Activity During Placebo and Clonidine Nights for Responders and Nonresponders. .	84

Liste des figures

Chapitres 1 et 2

Figure 1 - Hypnogramme d'une nuit d'un sujet témoin.....	4
Figure 2 - Enregistrements EEG des quatre stades de sommeil lent	5
Figure 3 - Enregistrements de l'EEG et de l'EOG pendant le sommeil paradoxal.....	6
Figure 4 – Modèle des neurones et récepteurs impliqués dans la modulation du sommeil paradoxal	8
Figure 5 - Séquence d'évènements associés à un épisode de bruxisme.....	15
Figure 6 - Schéma illustrant l'anatomie des nerfs glosso-pharyngien et vague.....	21

Premier article : *Sleep Bruxism is Associated to Micro-arousals and an Increase in Cardiac Sympathetic Activity*

Figure 1 Sleep stage shift occurring within 100 seconds of all oromotor events	54
Figure 2 Comparison of RMMA/SB index, micro-arousal index, SWA, mean RR intervals, sympatho-vagal balance (LF/HF), sympathetic (normalized LF) and parasympathetic (normalized HF) tones across sleep cycles for moderate to high SB, low SB and control subjects.....	56
Figure 3 Cross correlation plots between SB index and various variables of moderate to high SB subjects.....	59

Deuxième article: *The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—on Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies*

Figure 1. Comparison of absolute cardiac variables (in absence of motor activity) of both studies for placebo (○) and medication (■) nights during the minute preceding the onset of SB episodes (t = 0 sec) in sleep stage 2 only	85
Figure 2. Comparison of normalized cardiac variables (in absence of motor activity) of both studies for placebo (○) and medication (■) nights during the minute preceding the onset of SB episodes (t = 0 sec) in sleep stage 2 only	87

Chapitres 4 et 5

Figure 7 Nouvelle séquence d'évènements associés à un épisode de bruxisme.....	98
Figure 8 – Graphique des différents traitements comparés avec le nombre nécessaire à traiter et la taille de l'effet.....	103

Liste des sigles et abréviations : *en français*

BF	Basse fréquence
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
GPC	Générateur de patron central
HF	Haute fréquence
NTS	Noyau du tractus solitaire
PCA	Patrons Cycliques Alternants
TBF	Très basse fréquence

Liste des sigles et abréviations : *en anglais*

CAP	Cyclic Alternating Pattern
ECG	Electrocardiogram
EEG	Electroencephalogram
EMG	Electromyogram
EOG	Electrooculogram
HF	High Frequency
HRV	Heart Rate Variability
LF	Low Frequency
nHF	Normalized High Frequency
nLF	Normalized Low Frequency
NREM	Non Rapid Eye Movement
REM	Rapid Eye Movement
RMMA	Rhythmic Masticatory Muscle Activity
SB	Sleep Bruxism
SEM	Standard Error of the Mean
SWA	Slow Wave Activity
TST	Total Sleep Time
VLF	Very Low Frequency

Nhà của tôi (Ma maison) :

À mes grands-parents paternels et maternels

Qui ont su construire les fondations solides.

À mes parents,

Qui ont soulevé le toit pour me permettre de toucher le ciel.

À ma sœur,

Qui a su remplir les murs de toutes les couleurs de l'arc-en-ciel.

À mon oncle, le Dr Huan Pham,

Qui a ouvert la porte pour me permettre de voler vers l'horizon.

Remerciements

Merci. Un si petit mot qui contient tant de sentiments....

Merci à mon directeur, le Dr Gilles Lavigne, qui a su voir le potentiel en moi et qui a relevé le défi. Vous êtes mon mentor qui m'a toujours encouragée à aller plus loin.

Merci à mon co-directeur, le Dr Jacques de Champlain, qui a toujours été présent pour me guider et dont le meilleur conseil a été de continuer à profiter de la vie.

Merci à toute l'équipe du laboratoire à l'Université de Montréal : Francine Guitard, Christiane Manzini, Pierre Rompré, Francine Bélanger, Carmen Remo. Sans vous, je serais encore en train d'essayer de faire un feu en cognant deux pierres ensemble!

Merci au Dr Jacques Montplaisir et à toute l'équipe du Centre de recherche du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur. Votre aide m'a toujours été précieuse.

Merci à tous mes collègues à Pfizer Canada, qui ont su cultiver et développer mon intérêt pour la recherche clinique. Emidio, Christine et Christian, merci pour vos conseils!

Merci à tous les sujets volontaires qui ont accepté de participer dans ces études. Grâce à vous, les connaissances continueront d'évoluer.

Merci à mes amis(es), qui m'ont supportée, rassurée, consolée, encouragée, mais surtout bien entourée. Merci à Mélanie pour nos sessions « d'études » sur les nombreuses terrasses de Montréal. Merci à Julie pour avoir été cobaye. Merci à Alexandre pour m'avoir laissé copier ses devoirs au primaire...sans cela je ne serais jamais arrivée au doctorat!

Merci à ma famille éparpillée autour du monde, vos ondes positives ont su traverser les continents et les océans. Celui ou celle qui a inventé le terme « téléphone arabe », ne connaissait pas l'efficacité et la rapidité du « téléphone vietnamien ».

Merci à ma famille de Montréal (mes parents, Stinky, tonton Huan, tata Camille et Éric), pour m'avoir fidèlement accompagnée tout au long de cette aventure qui ne fait que commencer!

Introduction

L'être humain passe environ le tiers de sa vie à dormir, c'est pourquoi le sommeil est une composante fondamentale de la vie [1]. Le sommeil permet de maintenir les fonctions de récupération physiologique, de consolidation de la mémoire, de l'apprentissage et d'adaptation.

Cette période de récupération physiologique et psychologique se distingue des autres états quiescents, comme l'hibernation ou l'état comateux, par la conservation d'un certain niveau de contact avec l'environnement. Ainsi des stimuli (ex. : sonores ou tactiles) peuvent perturber le sommeil ou même réveiller un individu pendant son sommeil. Certaines perturbations du sommeil peuvent aussi avoir des origines intrinsèques telles les troubles de mouvements répétitifs comme le bruxisme du sommeil.

Ces troubles, présents au cours du sommeil, sont généralement accompagnés de conséquences à l'éveil. Par exemple, certains bruxeurs souffrent de serrement des dents à l'éveil, de maux de tête, de douleurs aux mâchoires, des difficultés à mastiquer et présentent des dents usées [2]. De plus, le bruit causé par le grincement des dents, associé au bruxisme du sommeil, perturbe souvent le sommeil du partenaire de chambre.

L'étiologie du bruxisme du sommeil n'est pas encore pleinement expliquée. Il existe cependant plusieurs pistes de réponse dont l'une implique le système nerveux autonome [3-6]. Cette piste sera d'ailleurs explorée dans cette thèse.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1.1 Le sommeil

Afin de permettre un repos récupérateur, le cerveau sensoriel instaure une certaine isolation ou désensibilisation avec l'environnement pendant le sommeil normal [7]. Le sommeil ne peut donc pas être qualifié comme étant une « période stable » mais plutôt comme étant une période d'alternance entre le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal. Le sommeil lent est une période de repos profond et réparateur, alors que le sommeil paradoxal est caractérisé par une hypotonie musculaire et un niveau d'activité cortical qui peut atteindre un niveau similaire à l'éveil. Une nuit de sommeil débute par une phase de sommeil lent d'environ 80 minutes suivi de 10 minutes de sommeil paradoxal [8]. Le sommeil lent suivi du sommeil paradoxal forment un cycle d'environ 90 à 100 minutes [7]. Ce cycle est répété de 3 à 6 fois pendant une période type de 7-9 heures de sommeil « normal » et peut varier la durée totale du sommeil (voir Figure 1, p.4) [8, 9]. De façon générale, le sommeil dit « normal » est composé de 75-80% de sommeil lent et de 20-25% de sommeil paradoxal [8, 9].

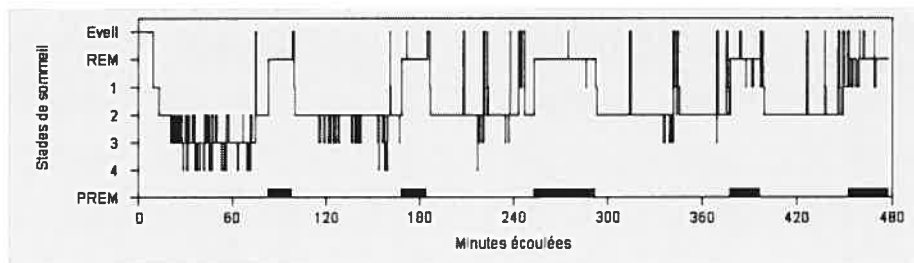


Figure 1 - Hypnogramme d'une nuit d'un sujet témoin. Stades de sommeil en fonction du temps écoulé (minutes) pendant un enregistrement polygraphique au laboratoire de sommeil (Centre de recherche du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal).

1.1.1 Sommeil lent

La période de veille, ou période au cours de laquelle le sujet s'apprête à s'endormir, se définit principalement par des ondes cérébrales de type alpha, en présence de diverses ondes de bas voltage sur l'électroencéphalogramme de surface (EEG). Les ondes alpha (8-

12 Hz) sont des ondes régulières, denses et d'amplitude moyenne. Le sommeil lent se divise en quatre stades, numérotés de 1 à 4, caractérisés par un tonus musculaire et un état de vigilance diminués, selon le stade. Le sommeil lent léger se compose des stades 1 et 2. Le stade 1 est caractérisé par des ondes de basse fréquence sur l'EEG, c'est-à-dire une dominance des ondes thêta, ondes de bas voltage (4-8 Hz), et des ondes alpha (voir Figure 2, p.5) [7, 10]. Lors du stade 2 seulement, on peut observer à l'EEG des fuseaux (en anglais : spindles) et des complexes K. Un fuseau est composé d'ondes denses, de haute fréquence (7-14 Hz) et de faible amplitude. Ces ondes à l'EEG ont tendance à survenir par grappe et leur durée est de 1 à 2 secondes [11]. Un complexe K est une onde de grande amplitude (75-300 mV) caractérisée par un patron biphasique (voir Figure 2, p.5) [7]. Pendant le stade 2, on remarque l'apparition d'ondes delta, ondes de fréquence lente (1-4 Hz) et de grande amplitude [11]. Le sommeil lent profond est composé des stades 3 et 4. Le stade 3 contient de 20 à 50% d'ondes delta alors que le stade 4 contient plus de 50% des ondes delta (voir Figure 2, p.5) [7, 9, 10]. Le sommeil lent (stades 1 à 4) est la période au cours de laquelle les fonctions somatiques du sommeil sont actives, soit la sécrétion d'hormones de croissance, l'activation de réponses immunitaires afin de préserver l'alléostasie.

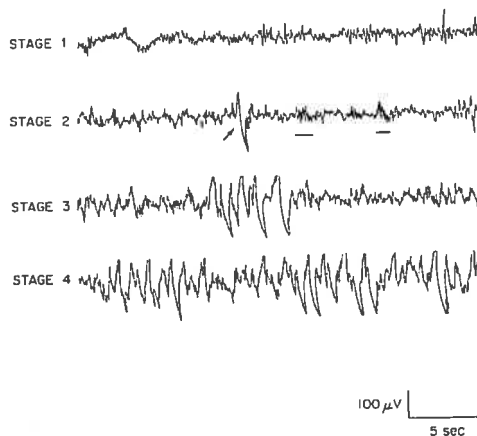


Figure 2 - Enregistrements EEG des quatre stades de sommeil lent. L'EEG est enregistré par des électrodes de surface, soit la dérivation C3 (centrale gauche) et la référence A2 (lobe de l'oreille droite). Pour le stade 2, la flèche indique un complexe K et les lignes horizontales indiquent des fuseaux. Figure modifiée à partir de Carskadon et Dement, 2000 [9].

1.1.2 Sommeil paradoxal

La période de sommeil paradoxal est caractérisée par des mouvements oculaires rapides (en anglais : rapid eye movements), des ondes de faible amplitude (thêta ou alpha lentes) et de haute fréquence (20-50 Hz) sur l'EEG, ainsi qu'une hypotonie des muscles périphériques (voir Figure 3, p.6) [7, 11]. Le tracé sur l'EEG est similaire à celui enregistré pendant le stade 1 ou lors de l'éveil, signe d'un niveau d'activité corticale plus élevé par rapport au sommeil lent. Les mouvements oculaires rapides sont enregistrés sur l'électrooculogramme (EOG) avec des électrodes de surface. On retrouve deux types de sommeil paradoxal: tonique et phasique. Le sommeil paradoxal tonique est caractérisé par de brèves périodes d'activités corticales suivies d'une période de quiescence. Le sommeil paradoxal phasique est défini par une grande activité corticale, caractérisée surtout par les mouvements oculaires rapides. Le sommeil paradoxal est, lors du sommeil, une période favorable à l'homéostasie de certaines fonctions neurologiques et cognitives. En effet, la maturation du système nerveux central (synaptogénèse), la mémoire (encodage et rappel), la réactivation d'informations vitales à la survie et le support physiologique du rêve sont tous associés à cette période du sommeil.

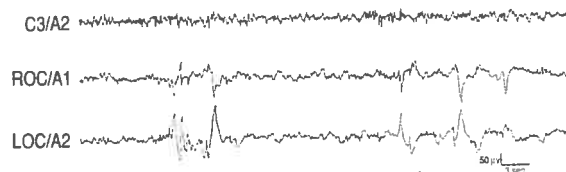


Figure 3 - Enregistrements de l'EEG et de l'EOG pendant le sommeil paradoxal. L'EEG est enregistré par des électrodes de surface, soit la dérivation C3 (centrale gauche) et la référence A2 (lobe de l'oreille droite). Les mouvements oculaires rapides sont observés sur l'EOG droit – ROC et l'EOG gauche – LOC, en utilisant les références A1 (lobe de l'oreille gauche) et A2. Figure modifiée à partir de Carskadon et Dement, 2000 [9].

1.1.3 Sommeil et rythme circadien

La régulation du sommeil dépend de trois processus interdépendants: l'homéostasie du sommeil (processus S), le rythme circadien (processus C) et le rythme ultradien. Le processus S dépend de l'équilibre entre l'éveil et le sommeil, c'est-à-dire qu'une privation

de sommeil provoquerait une augmentation compensatoire de l'intensité et de la durée du sommeil lent [12]. Un indicateur de cette homéostasie du sommeil est l'activité à ondes lentes (0.5-4.5 Hz) de l'EEG (en anglais : electroencephalographic slow wave activity) [12, 13]. Cette dernière est une quantification des ondes lentes provenant d'une analyse spectrale de l'EEG [12]. Ainsi, l'activité à ondes lentes de l'EEG augmente lorsque le sommeil s'approfondit (stades 3 et 4) et diminue lorsque le sommeil s'allège (stades 1 et 2) [14].

Le rythme circadien, ou processus C, est un cycle biologique d'environ 24-25 heures qui est régulé par les noyaux supra-chiasmatiques. C'est ainsi que plusieurs fonctions biologiques, telles la propension au sommeil, la sécrétion de mélatonine et la température corporelle, varient selon un cycle de 24 heures. Elles maintiennent habituellement une relation de phase stable entre elles. Par exemple, lorsque la température corporelle augmente, la propension au sommeil diminue. Cette transition entre l'éveil et le sommeil semble être associée au système thalamocortical. À l'éveil, la désynchronisation des ondes EEG semble être causée par un niveau d'activité élevé du système sérotoninergique du noyau du raphé, du système adrénergique du locus coeruleus et du système histaminergique du noyau tubero-mammillaire [15]. Les systèmes cholinergiques du pédonculopontin du tegmentum et de la zone latéro-dorsale de la calotte protubérantielle, en plus des projections cholinergiques du prosencéphale basal sont également activés [15]. Pendant le sommeil lent, la synchronisation des ondes EEG semble être causée par une diminution de ces systèmes sérotoninergique, adrénergique et histaminergique [15].

Le rythme ultradien est un rythme cyclique de moins de 24 heures. Au niveau du sommeil, il régule la cyclicité entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal, dont chaque cycle dure environ 90 minutes. À l'éveil, les projections noradrénergiques du locus coeruleus (en anglais : REM-off neurons) activent les neurones d'activation d'éveil (en anglais : wake-on neurons) et inhibent les neurones cholinergiques d'activation du sommeil paradoxal (en anglais : REM-on neurons), tous deux situés dans le pédonculopontin du tegmentum (voir Figure 4, p.8) [16-19]. Après une longue période d'éveil, l'accumulation de norépinéphrine provoque une rétroaction au niveau des autorécepteurs $\alpha 2$ adrénergiques

des terminaisons des projections du locus coeruleus. Ceci diminue ainsi l'action de ces projections sur les neurones d'activation d'éveil et les neurones d'activation du sommeil paradoxal. Cette baisse de concentration de norépinéphrine déclenche l'endormissement. Pendant le sommeil lent, les neurones d'activation d'éveil sont inhibés alors que les neurones d'activation du sommeil paradoxal commencent déjà leur dépolarisation. La transition vers le sommeil paradoxal semble continuer avec une activation des neurones gabaergiques (du noyau du raphé et des interneurons dans le pédonculopontin du tegmentum) qui inhibent la libération de norépinéphrine des projections du locus coeruleus. La rétroaction négative de l'accumulation de norépinéphrine et l'action inhibitrice des neurones gabaergiques sur les projections du locus coeruleus s'additionnent pour enfin faciliter le sommeil paradoxal [18]. L'hypotonie musculaire observée pendant le sommeil paradoxal semble être due principalement à l'action descendante des neurones cholinergiques d'activation du sommeil paradoxal sur les neurones glutaminergiques de la protubérance annulaire (tronc cérébral). Ces derniers projettent vers des interneurons de la médulla du tronc cérébral, libérant de la glycine qui cause l'hyperpolarisation des neurones moteurs et provoquant ainsi l'hypotonie musculaire caractéristique du sommeil paradoxal [16].

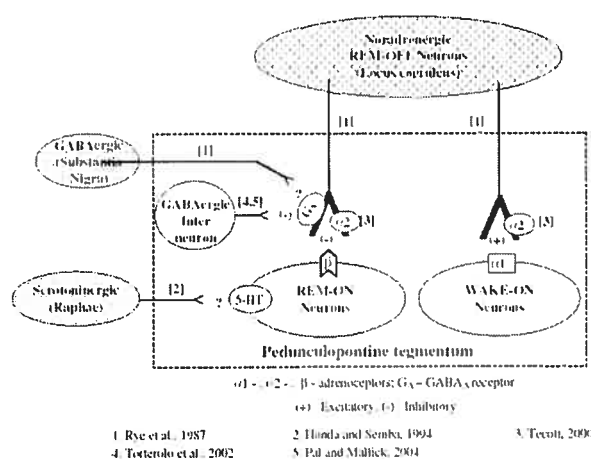


Figure 4 – Modèle des neurones et récepteurs impliqués dans la modulation du sommeil paradoxal. Les chiffres réfèrent aux références ci-dessus. Figure modifiée à partir de Pal et Mallick, 2006 [18]

Ces trois rythmes biologiques sont donc interdépendants, telle l'interaction entre le rythme circadien et le rythme ultradien. La répartition des stades de sommeil pendant chaque cycle de sommeil est non-uniforme, avec une dominance de sommeil lent profond pendant la première moitié de la nuit et une dominance de sommeil paradoxal au petit matin. Ainsi, si un sujet se couche le matin, son sommeil est dominé par du sommeil paradoxal au début à cause de son rythme circadien bien que le rythme ultradien influence la cyclicité entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal [9].

1.1.4 Micro-éveils

Les micro-éveils sont des intrusions de bouffées d'activité alpha (7-13 cycles par seconde) qui durent 3-15 secondes [20-22]. Toute intrusion d'activité alpha qui dure plus de 15 secondes est catégorisée comme un éveil, quelque soit le stade de sommeil [22]. Pendant le sommeil d'un jeune adulte, on observe 8 à 15 micro-éveils par heure de sommeil. Pendant le sommeil paradoxal, ces bouffées d'activités alpha doivent être associées à une augmentation du tonus musculaire pour être catégorisées comme micro-éveils. Soulignons qu'au cours du sommeil, la répartition des micro-éveils est non-uniforme : un tiers se produit pendant le stade 1, un tiers pendant le stade 2, un dixième pendant le sommeil lent profond et un quart pendant le sommeil paradoxal [23].

Ces micro-éveils transitoires sont généralement associés à une augmentation de l'activité sympathique, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle [24]. En effet, ils ont été associés à une augmentation de tonus sympathique de 89% et une baisse de tonus parasympathique de 35% [25]. D'autres observations suggèrent que la fréquence cardiaque augmente deux secondes avant l'apparition d'un micro-éveil à l'EEG [26]. Également, il a été démontré qu'une augmentation de la fréquence cardiaque entre une et deux minutes [27] jusqu'à cinq minutes [14] précède un micro-éveil à l'EEG. Cette activation du système nerveux sympathique, caractérisée par une accélération de la fréquence cardiaque, semble annoncer ou provoquer l'activation de l'EEG [25, 28].

Ces micro-éveils seraient une sentinelle qui, au cours du sommeil, permettrait en particulier au système nerveux un ajustement de la respiration, de la fréquence cardiaque et de la posture.

1.2 Le bruxisme du sommeil

La contraction répétitive des muscles masticatoires (en anglais : rhythmic masticatory muscle activity) est observée chez 60% des sujets témoins en absence de grincement des dents pendant le sommeil [29]. Cependant, chez les bruxeurs, cette activité est plus importante et peut être accompagnée de grincement et de serrement des dents pendant le sommeil [29].

1.2.1 Description

Selon l'*International Classification of Sleep Disorders*, le bruxisme du sommeil est un ensemble de mouvements stéréotypés caractérisés par le grincement avec ou sans serrement des mâchoires pendant le sommeil [30]. Soulignons que le bruxisme observé au cours du sommeil semble différent de celui observé à l'éveil. Le bruxisme observé à l'éveil est caractérisé principalement par du serrement involontaire et réactionnel des mâchoires, sans grincement des dents. Le bruxisme peut également être catégorisé primaire (idiopathique) ou secondaire, suite à la prise de médicaments tels les neuroleptiques, les amphétamines ou les antidépresseurs de type bloqueur sélectif de la recapture de la sérotonine ou suite à des maladies telles la maladie de Parkinson, la dyskinésie tardive, la dépression, l'anxiété majeure, etc. La prise de drogues illégales telles la cocaïne et l'Ecstasy pourraient aussi causer du serrement involontaire des mâchoires à l'éveil. Cette thèse discutera essentiellement du bruxisme du sommeil primaire, puisque les projets de recherches ont pour objectif d'étudier sa physiopathologie.

Le bruxisme du sommeil est classé comme un trouble de la motricité pendant le sommeil, car ce sont des mouvements musculaires importuns [2]. Les épisodes de bruxisme ne sont pas répartis de façon uniforme sur toutes les nuits, c'est-à-dire qu'il peut y avoir

plusieurs nuits consécutives sans grincement des dents [2]. Notons que les bruxeurs du sommeil possèdent une qualité et une architecture de sommeil normales [2, 5, 6]. En effet, les paramètres du sommeil, comme par exemple la latence du sommeil, la durée totale du sommeil, la distribution de chaque stade du sommeil et la latence du sommeil paradoxal, sont similaires à ceux des sujets témoins. Si le bruxeur mentionne en général qu'il a un bon sommeil, il en est tout autrement pour le conjoint qui se plaint surtout du bruit provenant du grincement des dents. Néanmoins, environ 20% des bruxeurs se plaignent de douleur au niveau des muscles masticateurs (masséters et muscles temporaux) lors du réveil. Les épisodes de bruxisme sont principalement observés (60-80% des épisodes) pendant le sommeil lent léger, c'est-à-dire pendant les stades 1 et 2 [2, 5, 6]. Pendant le stade 2, on remarque deux fois moins de complexes K chez les bruxeurs par rapport aux sujets témoins [2].

L'incidence du bruxisme, signalée par le sujet, par ses parents ou son conjoint, est plus élevée chez les enfants et diminue avec l'âge : de 14-20% chez les enfants de 11 ans et moins, de 13% chez les jeunes adultes (18-29 ans) et de 3% chez les adultes âgés de plus de 60 ans [2]. Cliniquement, le bruxisme est reconnu par la présence d'usure des dents, d'hypertrophie des masséters et de douleurs temporo-faciales décrites par le bruxeur [2].

1.2.2 Bruxisme et mastication

Le bruxisme du sommeil est une activité différente de la mastication volontaire à l'éveil. Le bruxisme du sommeil est : 1) involontaire, sans but ou fonction apparente; 2) constitué de contractions répétitives plus lentes, à une fréquence de 1 fois par seconde; 3) associé à une co-contraction des muscles d'ouverture et de fermeture de la mâchoire, activés simultanément et non alternativement comme lors de la mastication; et 4) responsable d'une usure marquée des dents, car il n'y a pas de réflexe d'arrêt pour les protéger.

À l'éveil, la mastication est provoquée par une commande volontaire provenant d'un signal du cortex moteur vers les neurones moteurs de la formation réticulée, siège du centre de genèse des mouvements rythmiques de la mastication (voir Figure 4). Ce réseau

de neurones, nommé le générateur de patron central (GPC) (en anglais : Central Pattern Generator), est situé au niveau du tronc cérébral [31-35]. Cependant, une étude récente d'immunohistochimie chez les lapins, avec l'expression de la protéine c-Fos comme marqueur fonctionnel, a démontré que le réseau de neurones impliqué dans cette activité rythmique s'étend rostralement du noyau moteur du Trijumeau et caudalement au noyau moteur de l'hypoglosse [35]. Rostralement, le réseau comprend la zone entourant le noyau moteur du Trijumeau, le noyau sensoriel principal du Trijumeau, le noyau reticularis parvocellularis et le noyau reticularis pontis caudalis. La zone entourant le noyau moteur du Trijumeau reçoit plusieurs influx des mécanorécepteurs, des influx descendants du cortex, ainsi que ceux venant du noyau Trijumeau. Toutefois, un examen des propriétés de ces neurones a démontré qu'ils ne pouvaient générer une activité rythmique intrinsèque [36]. Deux chercheurs montréalais, James Lund et Arlette Kolta, avaient initialement suggéré que le noyau pontis caudalis pourrait participer à la genèse du rythme masticatoire puisque son activation et son inactivation avec des drogues *in situ* affectaient le patron de la mastication [37]. Cependant, ce noyau n'a pas de projection au noyau moteur [38]. Caudalement, le noyau reticularis parvocellularis ne semble pas avoir de rythme intrinsèque et contient des interneurones qui projettent aux neurones moteurs de l'hypoglosse. Donc, le site de la genèse de la rythmicité de la mastication est probablement le noyau sensoriel principal du Trijumeau qui possède une rythmicité intrinsèque, projette aux neurones du noyau moteur du Trijumeau et est activé pendant la mastication fictive.

Pendant le sommeil, l'activité corticale exercée sur le GPC est probablement moindre qu'à l'éveil et on note moins d'activité motrice dans les muscles d'ouverture et de fermeture. On a observé que les sujets témoins présentent des épisodes de mâchonnement rythmique entre 1 à 2 fois par heure de sommeil. Par contre, les bruxeurs présentent entre 4 à 8 épisodes rythmiques par heure de sommeil avec quelques bruits venant des grincements des dents [29]. Il y a aussi perte d'alternance car les muscles d'ouverture et de fermeture sont activés simultanément (co-contraction). Cependant, il n'est pas connu si les mécanismes impliqués dans le contrôle de la mastication le sont également dans la genèse du bruxisme du sommeil. L'influence du système nerveux autonome sur le contrôle moteur

de la mastication sera discutée dans le chapitre 1.2.6 intitulé « Bruxisme du sommeil et système nerveux autonome ».

1.2.3 Physiopathologie possible du bruxisme

À ce jour et à notre connaissance, la physiopathologie du bruxisme du sommeil n'a pas encore été complètement expliquée [2, 39-41]. Vers la fin du 19^e siècle, le professeur Marie et son collègue Pietkiewicz ont formulé la première hypothèse médicale sur les causes du bruxisme soit le mimétisme du comportement de grincement des dents. Plus tard, d'autres hypothèses semblent associer le bruxisme du sommeil à l'occlusion et au stress.

1.2.4 Bruxisme et stress

Une association entre le bruxisme et le stress (ou l'anxiété) a été souvent suggérée dans la littérature [4, 42, 43] bien qu'aucun rapport de cause à effet n'ait été clairement démontré. Une étude sur des bruxeurs, mesurant les concentrations urinaires d'épinephrine et de norépinephrine, a démontré une corrélation entre le bruxisme et l'augmentation du taux d'épinephrine [42]. Une autre étude mesurant les concentrations urinaires des catécholamines chez des enfants bruxeurs (6-8 ans) montre un lien significatif avec taux l'épinephrine et la dopamine [44]. Toutefois, les bruxeurs n'ont pas tous des indices élevés sur les échelles de mesure de stress ou d'anxiété. D'autres études soutiennent l'idée que le bruxeur est un individu actif, compétitif, ambitieux et introverti, donc avec une personnalité de type A [45].

1.2.5 Bruxisme et micro-éveils

Des études récentes suggèrent que le bruxisme du sommeil est un trouble moteur du sommeil, lié à une réaction d'éveil qui serait trop intense. Notre laboratoire a observé qu'une activation de l'EEG et une augmentation de la fréquence cardiaque précèdent l'épisode de bruxisme [6]. De brèves bouffées transitoires d'activité alpha dans l'EEG accompagnées d'une augmentation secondaire de la fréquence cardiaque, ont été observées

dans les périodes de 20 secondes contenant l'épisode de bruxisme [4]. Selon Bonnet *et al.*, 1997, les changements observés sur l'EEG étaient précédés d'une augmentation de la fréquence cardiaque (d'au moins 10 battements) avant l'épisode de bruxisme, indiquant ainsi une augmentation du tonus sympathique [25]. Notons que les centres de contrôle du mécanisme des micro-éveils et de la fréquence cardiaque (influencée par les systèmes sympathique et parasympathique) sont tous deux localisés anatomiquement dans le tronc cérébral [24, 26].

Une étude subséquente a démontré que la genèse du bruxisme suit une séquence d'évènements: 1) une augmentation d'activité corticale (EEG) à 4 secondes; 2) une augmentation de la fréquence cardiaque à un cycle cardiaque (un cycle auriculaire plus un cycle ventriculaire); 3) une activation à 0.8 seconde des muscles d'ouverture et d'avancement mandibulaire et lingual (muscles suprahyoïdiens); et finalement 4) la contraction des mâchoires dont 45 % des épisodes sont accompagnés de grincement des dents (voir Figure 5, p.15) [6]. Ensuite une déglutition apparaît en fin d'épisode dans plus de 60% des cas, ce qui suggère que la bouche est probablement peu lubrifiée au début des épisodes de grincement des dents [46]. La majorité des épisodes de bruxisme du sommeil (79%) semble donc être secondaire aux micro-éveils [6].

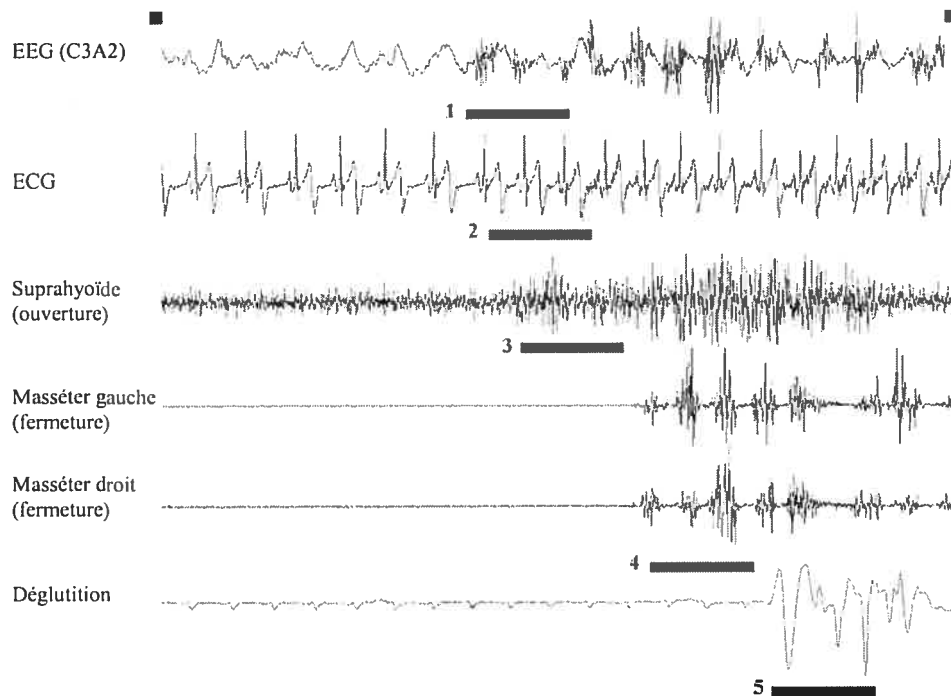


Figure 5 - Séquence d'évènements associés à un épisode de bruxisme. (1) Augmentation de l'activité corticale; (2) augmentation de la fréquence cardiaque; (3) et (4) activation des muscles de la mastication; et (5) déglutition

Selon Macaluso, 88% des épisodes de bruxisme surviennent pendant un micro-éveil en association aux « Patrons Cycliques Alternants » (PCA) (en anglais : cyclic alternating pattern) [5]. Les PCA, seulement observés pendant le sommeil lent, sont catégorisés en sous-types A1, A2 et A3. Les sous-types A1 et A2 sont caractérisés par une activation périodique de l'activité corticale à l'EEG (ondes alpha), légère à modérée, respectivement. Les micro-éveils A3 sont caractérisés par une activité EEG désynchronisée prédominante, une activation du tonus musculaire et une augmentation de la fréquence cardiorespiratoire [5]. On remarque une hausse d'activité sympathique associée aux PCA, surtout pendant le stade 2 du sommeil [24, 47]. En outre, la présence des micro-éveils signifie que les neurones du tronc cérébral sont activés, aussi le site des zones de contrôle de la mastication, et les régions cérébrales rostrales. Soulignons que les bruxeurs ont plus de micro-éveils A3 (24.5%) en association aux PCA, que les sujets témoins (7.3%) [5].

1.2.6 Bruxisme et système nerveux autonome

L'existence d'une association entre le bruxisme et le système nerveux autonome est démontrée par la présence d'une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire [4, 5, 25, 48, 49]. Pendant le sommeil, l'activation du système nerveux autonome provoque l'augmentation de la fréquence cardiaque, qui est accompagnée d'une augmentation de l'activité corticale [25, 28]. À propos des influences cardiovasculaires, la fréquence cardiaque est plus élevée (69.3 ± 18.2 bpm) pendant l'épisode de bruxisme que pendant la période précédant cet épisode (58.1 ± 15.9 bpm) [5]. Par ailleurs, 79.6% des épisodes de bruxisme sont associés à des mouvements des jambes, associés à une augmentation de la fréquence cardiaque [5].

L'influence du système nerveux autonome sur le contrôle moteur des muscles masticateurs a été démontrée précédemment par la présence de projections noradrénergiques du locus coeruleus dans le noyau sensoriel principal du Trijumeau [50]. Cette stimulation noradrénergique semble diminuer la réponse des muscles masticateurs [19, 50-52]. Toutefois, il semble que la stimulation du nerf sympathique cervical (1 min, 10Hz) soit simultanée à l'augmentation du niveau d'activité de l'EMG des masséters, et que ce niveau d'activité diminue significativement après [52]. Soulignons que ces études ont été faites *in situ* et qu'il est fort probable que l'effet *in vivo* du locus coeruleus sur la mastication soit influencé par de nombreuses interactions dans le tronc cérébral, soit orexinergique, histaminergique ou dopaminergique.

1.2.7 Études pharmacologiques

Plusieurs études pharmacologiques expérimentales ont été menées dans le but d'étudier les divers moyens de réduire et d'examiner l'aspect neurochimique du bruxisme du sommeil. Le rôle de la dopamine dans la physiopathologie du bruxisme a été premièrement suggéré dans une étude de cas d'un bruxeur secondaire, atteint de la maladie de Parkinson et traité au levodopa. Une étude expérimentale, randomisée, à double-aveugle, en chassé-croisé et contrôlée avec un placebo a été faite chez des bruxeurs avec deux doses

de 100 mg de levodopa [53]. Cette étude a démontré que la levodopa diminue l'index de bruxisme (épisodes de bruxisme par heure de sommeil) d'environ 30% [53]. La levodopa est un précurseur de dopamine, d'épinephrine et de norépinéphrine, qui pourraient jouer un rôle dans la genèse du bruxisme. Une deuxième étude expérimentale, randomisée, à double-aveugle, en chassé-croisé et contrôlée avec un placebo a été faite chez des bruxeurs, avec une dose de bromocriptine (7.5mg/jour pendant une semaine) [54]. La bromocriptine est un agoniste du récepteur D2 dopamine et est utilisé pour étudier le rôle de la dopamine dans la genèse du bruxisme. Récemment, en absence d'effets avec la levodopa et la bromocriptine, une étude de cas signale l'amélioration qualitative du bruxisme avec la metoclopramide, un antagoniste du récepteur D2 dopamine. À petites doses, la metoclopramide se lie aux récepteurs D2 dopamine présynaptiques des neurones mésocorticaux. Les auteurs posent l'hypothèse que les bruxeurs étudiés possèdent des récepteurs présynaptiques hypersensibles à la dopamine ce qui résulterait en une baisse d'activité dopaminergique. L'absence de résultat avec la levodopa et la bromocriptine serait due au fait qu'elles se lient toutes deux aux récepteurs présynaptiques et postsynaptique D2 dopamine, ce qui n'altère pas l'activité moyenne de la dopamine. Toutefois, les trois cas rapportés sont des patients de plus de 65 ans, dont le bruxisme secondaire survient à l'éveil et pendant le sommeil [55]. Finalement, deux études de cas suggèrent que le propranolol, un β -bloqueur adrénergique, diminue le bruxisme du sommeil [56, 57]. La dose de propranolol varie entre 60 mg à 240 mg par jour dans ces études de cas, dont un de bruxisme primaire et deux de bruxisme secondaire.

Des études expérimentales, randomisées et en chassé-croisées ont été exécutées sur les bruxeurs avec le L-tryptophane (un précurseur de la sérotonine) et l'amitriptyline (un antidépresseur tricyclique) [58-60]. Le L-tryptophane a exacerbé le bruxisme alors l'amitriptyline n'a pas eu d'effets. Par contre, les antidépresseurs de type bloqueur sélectif de la recapture de la sérotonine ont été associés à la provocation ou à l'aggravation du bruxisme du sommeil [61, 62]. Il a également été démontré dans une autre étude que le clonazepam, un benzodiazépine, a diminué l'index de bruxisme tout en améliorant la qualité du sommeil [63].

1.2.8 Traitements du bruxisme du sommeil

Dans un premier temps, le bruxeur doit apprendre à développer une hygiène de sommeil propice à une qualité de sommeil maximale, i.e., sans éveils ou changements fréquents de stade du sommeil lent profond vers le sommeil lent léger. Par conséquent, il est recommandé d'éviter l'exercice physique intense, la caféine, la nicotine, l'alcool, toute activité mentale soutenue ou film d'action en soirée.

Il n'y a pas de solution thérapeutique spécifique et définitive au bruxisme du sommeil, mais plutôt des mesures préventives (ex : orthèse occlusale, gestion du stress) et les réparations dentaires qui peuvent modifier l'occlusion [2]. Certains médicaments (benzodiazépines, antidépresseurs, antagonistes beta-adrénergiques) sont utilisés en cas de crises aiguës, en présence ou non de douleur [2]. D'autres traitements pharmacologiques sont également employés en tant que mesures préventives comme les relaxants musculaires et la toxine botulique. L'injection répétée (aux 3 à 6 mois selon la dose) de toxine botulique qui paralyse les masséters, peut diminuer l'incidence du bruxisme; mais aucune étude contrôlée n'a permis à ce jour de démontrer l'efficacité de ce traitement. À ce jour et à notre connaissance, aucun traitement pharmacologique élimine complètement le bruxisme du sommeil. D'autre part, l'utilisation d'approches expérimentales avec des vibrateurs mécaniques ou chocs électriques visant à diminuer le bruxisme est peu populaire à cause des réveils fréquents provoqués par ces techniques.

Les orthèses occlusales obtenues chez le dentiste, restent le traitement préventif de choix car elles permettent de diminuer l'activité du bruxisme de 40%, en empêchant les bruits de grincement de dents et en protégeant la santé buccale [64]. Cependant, il faut souligner que le port d'une orthèse occlusale peut exacerber le niveau d'apnée du sommeil chez un patient apnéique [65].

1.2.9 Transmission familiale ou mimétisme?

Le bruxisme du sommeil est une parasomnie de trait persistant, c'est-à-dire que les bruxeurs adultes faisaient déjà du bruxisme pendant leur enfance [66]. Jusqu'à présent,

aucun facteur génétique n'a été associé au bruxisme du sommeil bien qu'il y ait une plus grande probabilité d'avoir un membre de la famille bruxeur avec le bruxisme du sommeil qu'avec le bruxisme à l'éveil [67]. Des études sur les jumeaux monozygotes ($r = 0,58$) et hétérozygotes ($r = 0,2$) suggèrent l'existence d'un facteur génétique mais le mode de transmission reste encore à élucider [67]. Dans une étude de cohorte de jumeaux finlandais, chez les enfants, 49 à 64% des cas sont attribuables à un facteur génétique, alors que chez les adultes, 9 à 53% des cas sont attribuables à un facteur génétique [66]. On ne sait pas s'il s'agit d'un mode de transmission génétique du bruxisme ou si c'est simplement du mimétisme inconscient chez certains individus. Pour déterminer le mode de transmission génétique, il faudrait faire une étude généalogique pour pouvoir évaluer le risque relatif au sein d'une famille [66].

1.3 Influence du système nerveux autonome pendant le sommeil

Le système nerveux autonome est divisé en deux composantes principales qui modifient certaines fonctions involontaires des systèmes cardiovasculaire et respiratoire: les systèmes sympathique et parasympathique. Ainsi, la balance sympatho-vagale, aussi nommé balance neuro-végétative, peut être évaluée à partir de la variabilité de la fréquence cardiaque (en anglais : heart rate variability) de l'intervalle RR de l'électrocardiogramme (ECG). Cette thèse discutera essentiellement de l'influence du système nerveux autonome sur le système cardiovasculaire.

Selon chaque stade du sommeil, le cerveau change d'état, modulant ainsi l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Pendant la nuit, l'activité cardiovasculaire dépend principalement du système nerveux autonome puisqu'il n'y a plus de facteurs extrinsèques qui influencent cette activité, comme le stress ou l'exercice. À l'éveil, les systèmes nerveux sympathique et parasympathique sont actifs par contre, pendant le sommeil leurs niveaux d'activité diminuent. Le sommeil lent est caractérisé par une dominance parasympathique et une diminution de l'activité sympathique. Cependant, cette activité sympathique fluctue de façon phasique alors que l'activité du système cholinergique parasympathique reste tonique pendant le sommeil paradoxal [15, 68].

1.3.1 Anatomie et mode d'action du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome module l'activité cardiovasculaire de façon rapide et efficace. Celle-ci est maintenue à l'intérieur des limites normales, par une rétroaction venant des réflexes cardiovasculaires et par le contrôle du noyau du tractus solitaire (NTS), situé sur la surface dorsale de la médulla oblongata dans le tronc cérébral [69]. Ce noyau peut activer plusieurs réflexes médullaires qui modulent directement la pression artérielle, la fréquence cardiaque et d'autres fonctions autonomes; ou envoyer des influx sensoriels et viscéraux à des noyaux autonomes supérieurs [69] pour amplifier le message. Pour maintenir la pression artérielle à l'intérieur des limites normales, le NTS induit des réponses réciproques du système sympathique et parasympathique [69]. Ceci a été démontré en faisant l'ablation du NTS, avec pour conséquence une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque, laquelle peut évoluer vers une hypertension [69].

Une stimulation sympathique cardiaque provoque la constriction des artérioles (ce qui augmente la résistance périphérique), la force et la vitesse des contractions cardiaques, la pression artérielle et le débit cardiaque [69, 70]. Les neurotransmetteurs adrénérgiques, dont l'épinéphrine et la norépinephrine, sont caractéristiques du système nerveux sympathique. Les corps cellulaires des neurones adrénérgiques sont généralement situés dans le bulbe rachidien et dans le tronc cérébral supérieur. Leurs projections sont retrouvées entre le locus coeruleus et l'hypothalamus postérieur, entre le bulbe rachidien et la moelle épinière et dans le NTS (voir Figure 6) [69, 71]. Le nerf glosso-pharyngien (IXe nerf crânien) est le nerf sympathique qui innerve le cœur.

Les principaux récepteurs de la norépinephrine sont les récepteurs α -adrénérgique et β -adrénérgique. Toutefois, on retrouve majoritairement des récepteurs β -adrénérgiques dans le tissu cardiaque et le nœud sino-auriculaire [72]. Les neurones préganglionnaires sympathiques déchargent de façon automatique à une vitesse lente pour maintenir un certain tonus. Celui-ci varie selon l'activité des chémorécepteurs qui envoient des messages somatiques ou viscéraux afférents vers la moelle épinière [70]. L'activité postganglionnaire survient en bouffées selon les décharges des cellules préganglionnaires, car les drogues qui bloquent la neurotransmission dans les ganglions diminuent le rythme des bouffées de

l'activité postganglionnaire sympathique [70]. L'activité au repos des neurones sympathiques postganglionnaires est déterminée par l'interaction entre le rythme intrinsèque généré par le système nerveux et la contribution cyclique des barorécepteurs [69]. La stimulation des neurones efférents permet la libération de la norépinéphrine, du neuropeptide Y et de l'ATP, bien que la norépinéphrine soit responsable de la majorité des effets postsynaptiques [69].

L'influence du système parasympathique semble être plus importante sur le système cardiovasculaire, car un changement du tonus sympathique sur le nœud sino-auriculaire a moins d'effet sur le cœur qu'un changement de tonus parasympathique [73, 74]. Les voies de communication principales entre le NTS et le cœur sont les nerfs vagues droit et gauche (Xe nerf crânien) (voir Figure 6) [70]. Les corps des neurones préganglionnaires vagues sont situés autour du noyau ambigu dans la médulla ventrolatérale et le noyau moteur dorsal du vague [69]. Les fibres parasympathiques libèrent un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui se lie aux récepteurs muscariniques [72] et nicotinique. Le système parasympathique ralentit le rythme du nœud sino-auriculaire et augmente le temps de conduction du nœud atrio-ventriculaire [75], avec par conséquent une diminution de la fréquence cardiaque.

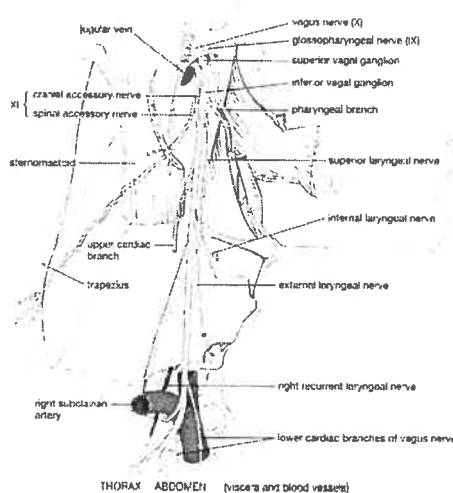


Figure 6 - Schéma illustrant l'anatomie des nerfs glosso-pharyngien et vague. Figure modifiée à partir de MacKinnon *et al.*, 2005 [76].

Les systèmes sympathique et parasympathique interagissent de façon complexe, tantôt en s'opposant, tantôt en synergie [72]. Lors d'une activation simultanée des systèmes sympathique et parasympathique, l'effet de ce dernier est amplifié ou diminué selon les circonstances [69]. Physiologiquement, chaque organe ne comporte pas le même nombre de fibres sympathiques et parasympathiques [69]. Une interaction entre les neurones sympathiques et parasympathiques se fait au niveau des terminaisons postganglionnaires, puisqu'elles sont juxtaposées [69]. L'acétylcholine libérée peut diminuer la quantité de norépinephrine libérée à la terminaison sympathique par une action présynaptique sur les récepteurs muscariniques. Par ailleurs, la norépinephrine et le neuropeptide Y peuvent inhiber la libération d'acétylcholine par l'activation de récepteurs présynaptiques localisés sur les terminaisons cholinergiques [69]. Les systèmes sympathique et parasympathique diminuent tous deux leur degré d'activité pendant le sommeil lent [15, 77]. Par contre, l'activité du système cholinergique neuronal reste tonique pendant le sommeil paradoxal [15, 77].

1.3.2 Système nerveux autonome et sommeil lent

Le sommeil lent permet une récupération cardiaque à l'aide d'une stabilité autonome, d'une hypotension, d'une diminution de la variabilité de la pression, d'une bradycardie, d'une baisse de débit cardiaque et d'une diminution de la résistance vasculaire systémique [78, 79]. La bradycardie et l'hypotension deviennent plus importantes à mesure que le sujet change de stade de sommeil, de 1 à 4. La bradycardie est surtout due à une augmentation de l'activité parasympathique, alors que l'hypotension est due à une diminution du tonus sympathique [1]. Le tonus sympathique diminue de plus de 50% entre l'éveil et le stade 4 du sommeil [1, 79] alors que l'activité parasympathique augmente [10, 23].

Notamment, la fréquence cardiaque basale diminue progressivement pendant la nuit pour atteindre son minimum vers 2h du matin [23]. La diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque suggère qu'il y a un changement de la sensibilité des baroréflexes pendant le sommeil, soit une resynchronisation ou une modulation de leur

sensibilité [78]. Cependant, d'autres chercheurs ont remarqué une augmentation du gain dans la sensibilité du baroréflexe [78] ce qui est aussi démontré par l'analyse spectrale de la puissance de la fréquence cardiaque [78]. Une sympathectomie pendant le sommeil lent n'influence pas la fréquence cardiaque, démontrant ainsi la dominance parasympathique [10]. Pourtant, une vagotomie chez les chats démontre que le tonus sympathique diminue pendant le sommeil lent, symbolisé par la baisse légère de la fréquence cardiaque. Donc, les systèmes sympathique et parasympathique jouent un rôle prédominant dans la régulation de la fréquence cardiaque, mais avec une dominance du système parasympathique. Le contrôle du système nerveux autonome semble donc rester stable pendant le sommeil lent avec une activité parasympathique élevée et une certaine arythmie respiratoire, permettant une stabilité entre la respiration, l'activité cardiaque et la pression artérielle [79].

Pendant les complexes K (stade 2), il y a une brève hausse du tonus sympathique, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle [78, 79]. Les complexes K sont souvent causés par des stimuli sensoriels externes comme par exemple quelqu'un qui frappe à la porte [78]. Cependant, il n'y a pas d'association similaire entre les fuseaux et l'activité sympathique [78]. Pendant le sommeil, les complexes K semblent être la réponse à la réaction de lutte ou de fuite : cette augmentation brève d'activité cardiovasculaire associée, préparerait le corps à un changement de posture lors de l'éveil ou en situation de confrontation [78].

La transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal est reliée à des poussées phasiques d'activités parasympathiques, causant une pause et une asystolie dans la fréquence cardiaque [79]. Pendant cette période de transition, la fréquence cardiaque est déjà ralenti par le rythme circadien [80], mais en plus par la suppression de l'activité du pacemaker sinusal [23], causée par cette augmentation du tonus vagal.

1.3.3 Système nerveux autonome et sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est principalement provoqué par une augmentation d'activité des neurones cholinergiques d'activation du sommeil paradoxal, situés dans le pédonculopontin du tegmentum du tronc cérébral [16-19]. On observe ensuite une

désynchronisation des ondes de l'EEG, caractéristique du sommeil paradoxal. Ceci semble être accompagné par une fluctuation de la fréquence respiratoire et l'élimination de l'influence protectrice du cerveau contre l'hyper/hypotension par une activité compensatrice du système cardiovasculaire [79]. Le cerveau semble être plus excitable pendant le sommeil paradoxal avec une augmentation de l'activité sympathique distribuée aux coronaires et aux vaisseaux des muscles squelettiques, une augmentation des mouvements musculaires transitoires et une diminution du flot sanguin aux lits vasculaires rénaux et splanchniques [81]. Cette augmentation de l'activité sympathique entraînerait aussi une hausse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [1, 78].

Pendant le sommeil paradoxal, l'augmentation de l'activité sympathique est plus importante que l'augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Ceci pourrait être expliqué par la dissociation entre les muscles et l'activité sympathique ou l'activation simultanée du système parasympathique atténuant l'effet du système sympathique [78]. Par contre, des études récentes ont observé une dominance sympathique et une diminution du tonus parasympathique pendant le sommeil paradoxal [25, 68, 82, 83]. Il y a une augmentation dans la fréquence et l'amplitude des bouffées d'activité sur les nerfs sympathiques (mesurées par microneurographie), associée à une hausse de pression artérielle transitoire [78]. Cette augmentation est plus importante pendant les mouvements oculaires rapides [78]. La fréquence de ces bouffées de tonus sympathique est de 25 ± 3 bouffées/min à l'éveil, elle diminue à 13 ± 3 bouffées/min pendant le stade 4 et elle augmente à 34 ± 3 bouffées/min pendant le sommeil paradoxal [78]. Pendant ce stade de sommeil, on observe une hausse du tonus sympathique à des valeurs similaires à celles observées à l'éveil [84, 85] et même plus élevées lorsque la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont plus élevées [78, 79]. Pendant le sommeil paradoxal, l'activité sympathique augmente jusqu'à 215 ± 11 % en comparaison à l'éveil dont l'activité sympathique moyenne représente 100%. Également, la pression artérielle moyenne de 91 ± 4 mmHg et la fréquence cardiaque moyenne de 63 ± 2 battements/min sont similaires aux valeurs observées à l'éveil [78].

Negoescu et Csiki ont observé une augmentation de l'activité sympathique et parasympathique pendant le sommeil paradoxal [86]. Les contractions musculaires transitoires (en anglais : twitches) pendant le sommeil paradoxal sont associées à une diminution d'activité sympathique et à une augmentation de pression artérielle [78]. Par conséquent, le sommeil paradoxal est un stade de sommeil instable qui provoque un stress sur le système cardiovasculaire, particulièrement chez ceux qui sont déjà vulnérables par la présence d'une maladie cardiovasculaire [79].

On retrouve 2 types de sommeil paradoxal : tonique et phasique. Le sommeil paradoxal tonique est caractérisé par de brèves périodes d'activité vagale suivies d'une période de quiescence, causée par des bouffées d'activité vagale efférente directement initiées par le système nerveux central [87]. On observe une diminution du contrôle parasympathique pendant le sommeil paradoxal phasique, mais par contre, une activité parasympathique relativement élevée pendant le sommeil paradoxal tonique. Le sommeil paradoxal phasique, lui, est défini par une augmentation brusque et transitoire de l'activité sympathique, suivie par les mouvements oculaires rapides [23] et une diminution du contrôle parasympathique [68]. Simultanément, la fréquence cardiaque augmente brusquement (tachycardie) accompagnée d'une décélération (bradycardie), déclenchée par la réponse baroréflexe suite à la hausse de la pression artérielle associée à la tachycardie [10, 23, 87]. Le débit cardiaque diminue d'environ 10% pendant le sommeil lent et semble rester stable jusqu'au sommeil paradoxal [88]. Par contre, le débit cardiaque semble être au plus bas lors de la dernière phase de sommeil paradoxal au petit matin, expliquant ainsi les risques élevés de morbidité cardiovasculaire à ce moment [10]. On remarque aussi une augmentation du débit sanguin cérébral pendant le sommeil paradoxal phasique, surtout au niveau du tronc cérébral [88].

1.3.4 Système nerveux autonome et rythme circadien

Le système nerveux autonome, la fréquence cardiaque et le niveau plasmatique de plusieurs hormones (tels le cortisol et la mélatonine) sont modulés par le rythme circadien. Une étude a démontré que le système parasympathique suit un rythme circadien, alors que

alors que le système sympathique suit les cycles de sommeil [80]. Le taux plasmatique de catécholamines est élevé très tôt le matin, élévation associée au réveil et à l'orthostatisme.

1.3.5 Système nerveux autonome et l'âge

Avec l'âge, la variabilité de la fréquence cardiaque diminue en condition basale, ainsi qu'en réponse à l'orthostatisme. Chez les gens âgés, une baisse de la modulation vagale a été démontrée en administrant de l'atropine, ce qui a provoqué une baisse de tachycardie chez ces sujets par rapport aux sujets plus jeunes. Le réflexe vagal, induit par une élévation de la pression artérielle, est également diminué chez les gens âgés. On remarque aussi une baisse de réactivité du système sympathique, causée par une diminution de la réponse des récepteurs β -adrénergiques. Par contre, l'effet vasoconstricteur est amplifié par une sensibilité accrue des récepteurs α vasoconstricteurs. De plus, une concentration d'épinephrine plus élevée a été observée à cause d'une baisse de la dégradation et de la recapture [70]. Cette augmentation d'activité du système nerveux sympathique provoquerait une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine facilitant ainsi la neurotransmission sympathique, car ces deux systèmes interagissent par des mécanismes compensatoires d'hétérorégulation [89]. L'angiotensine II, un des éléments du système rénine-angiotensine, facilite la synthèse et la libération pré-synaptique de norépinephrine, inhibe la recapture de norépinephrine et augmente la fréquence de décharge sympathique dans le système nerveux central, en particulier dans la médulla rostro-ventrolatérale [89]. Tous ces phénomènes observés chez les gens âgés peuvent devenir des facteurs contribuant à certaines maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle. C'est pourquoi certains médicaments bloqueurs des récepteurs angiotensine II ou de sa synthèse, lesquels peuvent exercer une action sympatholytique en présence d'une activité sympathique accrue, pourraient possiblement influencer l'incidence du bruxisme du sommeil.

Jusqu'à présent, cinq récepteurs adrénergiques ont été identifiés pour le système nerveux sympathique: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et β_3 . La norépinephrine se lie préférentiellement aux récepteurs α adrénergiques [69]. Les récepteurs α_1 modulent la contraction des muscles lisses (parois vasculaires et iris) et la relaxation des muscles viscéraux [69]. Les récepteurs α_2 sont localisés présynaptiquement et postsynaptiquement. Au niveau présynaptique, ils jouent le rôle d'autorécepteurs sur les terminaisons nerveuses sympathiques et inhibent la libération de norépinephrine [69]. Dans le but de moduler l'activité sympathique, il existe de nombreux médicaments agissant sur ces récepteurs α et β adrénergiques.

1.4.1 Le propranolol

Un récipiendaire du prix Nobel en médecine, Sir James Black, a contribué à la découverte et à la recherche menée sur le propranolol entre 1950 et le début des années 1970. Le propranolol (Indéral[®] - LA) est un β -bloqueur non-sélectif, c'est-à-dire que ce médicament bloque l'action de l'épinéphrine et de la norépinephrine sur les récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques, mais n'agit pas sur les récepteurs α -adrénergiques [90].

Le propranolol a été utilisé dans le traitement de l'hypertension, mais peut être aussi utilisé en psychiatrie comme anxiolytique [91]. Ce β -bloqueur des récepteurs adrénergiques est très utile dans des situations d'hyperactivité sympathique. De plus, ce médicament peut aussi être utilisé contre les migraines et le tremblement essentiel.

Le mécanisme d'action antihypertenseur du propranolol n'a pas été complètement élucidé. Cependant, l'effet du propranolol sur l'hypertension est probablement expliqué par plusieurs mécanismes différents. Parmi les mécanismes proposés, on peut citer : le réajustement des barorécepteurs, la diminution du débit cardiaque, une autorégulation de la circulation, une inhibition de la libération de rénine et de la norépinephrine plasmatique, l'effet des métabolites actifs et les effets sur le système nerveux central [92]. Notons que le propranolol bloque les récepteurs β_2 -adrénergiques sur les fibres sympathiques, facilitateurs de la libération de la norépinephrine.

L'action sympatholytique du propranolol sur le système nerveux central est l'une des raisons pour laquelle il a été choisi pour l'un des projets de recherche. Grâce à sa propriété lipophile, le propranolol peut exercer un mécanisme d'action préférentiellement dans le système nerveux central. En effet, dans une situation d'équilibre chez le lapin et l'homme, le ratio de propranolol dans le système nerveux central versus dans le plasma est de 15 :1 [71, 93]. Plusieurs études animales expérimentales ont rapporté un effet central antihypertenseur du propranolol [93]. En particulier, quelques effets secondaires du propranolol, comme la somnolence et la dépression, sont reliés à des effets sur le système nerveux central [71]. Chez les lapins éveillés, une dose intraveineuse de propranolol diminue la pression artérielle et l'activité préganglionnaire sympathique, confirmant ainsi l'hypothèse d'un mécanisme central fort probablement au niveau de l'hypothalamus postérieur [71, 93].

Le propranolol à longue action est disponible en comprimés de 60, 80, 120 et 160 mg. Pour traiter l'angine de poitrine ou l'hypertension, la dose initiale du propranolol varie généralement entre 40 à 80 mg par jour [90] et peut ensuite être augmentée entre 60 à 320 mg par jour jusqu'à la diminution des symptômes. Il peut aussi être administré de façon intraveineuse (1-3 mg) dans les cas urgents d'arythmie ou chez les patients sous anesthésie [90]. Le propranolol est presque complètement absorbé après avoir été administré par dose orale [90]. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le système nerveux central et possède un large volume de distribution (4L/kg) [90]. Environ 90-95% du médicament ayant atteint la circulation systémique est lié aux protéines plasmatiques [90, 94]. Le taux sanguin maximal est atteint 6 heures après l'administration. La demi-vie plasmatique du propranolol est de 10 à 12 heures. La biodisponibilité de ce médicament est augmentée s'il est ingéré simultanément avec de la nourriture et pendant une administration à long terme [90]. Seulement 25% de la dose se retrouve dans la circulation systémique puisque le reste est métabolisé dans le foie dès son premier passage [90]. Le 4-hydroxypropranolol, qui semble posséder une activité β -bloquante, est un produit résultant du métabolisme du propranolol par le foie [90]. L' (-)-énantiomère du propranolol est la forme active du médicament et semble être excrété plus lentement que les énantiomères

forme active du médicament et semble être excrété plus lentement que les énantiomères inactifs [90]. L'importance de l'extraction hépatique est inversement proportionnelle à la dose administrée [90]. La majorité des métabolites se retrouvent dans l'urine [90].

Les principaux effets secondaires sont l'insuffisance cardiaque congestive et des bronchospasmes. Des effets sur les rêves, ainsi que l'induction de dépression, d'hallucinations, de somnolence et d'insomnie ont aussi été rapportés avec le traitement chronique avec le propranolol [71].

1.4.2 La clonidine

La clonidine (Catapres ®, Catapresan ®) a été initialement développée comme un décongestionnant nasal à cause de ses propriétés vasoconstrictives en 1962, mais ce n'est qu'en 1966 que la clonidine a été prescrite comme un agent antihypertenseur [95] en inhibant l'activité sympathique centrale [96]. La diminution du tonus sympathique permet aussi l'utilisation de la clonidine comme neuroleptique, anxiolytique et comme aide pour le sevrage d'opiacés, d'alcool et de nicotine [97].

La clonidine est un agoniste lipophile des récepteurs α_2 -adrénergiques. Dans le système nerveux central, les récepteurs α_2 -adrénergiques sont principalement présents dans le tronc cérébral, plus précisément dans le noyau du faisceau solitaire, le centre de contrôle vasomoteur et le noyau du nerf vague [98]. L'effet de la clonidine est donc surtout central puisque la dose se retrouve principalement à traverser la barrière hémato-encéphalique vers le système nerveux central [99]. La clonidine semble aussi stimuler les récepteurs à l'imidazoline 1 dans le système nerveux central, plus précisément la partie rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien, ce qui provoque une inhibition de l'activité sympathique périphérique, une baisse de la PA, de la fréquence cardiaque et des niveaux de norépinephrine plasmatique [100]. L'hypothèse a été émise que l'effet de la clonidine soit principalement médié par les récepteurs à l'imidazoline 1, bien que l'effet hypotenseur central de la clonidine soit antagonisé par l'administration d'un antagoniste lipophile des récepteurs α_2 -adrénergiques [99].

La clonidine semble être un α -agoniste partiel périphérique [95]. Il a été observé que le niveau plasmatique de norépinephrine est diminué [101] lorsque la clonidine active les récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques des fibres sympathiques périphériques, inhibiteurs de la libération de norépinephrine. Chez les rats, la clonidine inhibe la fréquence de décharge des neurones norépinephrine qui proviennent principalement du locus coeruleus à travers les récepteurs α -adrénergiques préganglionnaires [95, 102]. L'effet de la clonidine sur l'activité sympathique préganglionnaires diminue les décharges sympathiques [95], sur certaines régions, comme le cœur et les grandes régions vascularisées (i.e.; circulation splanchnique) [101]. La clonidine peut diminuer les bouffées des décharges des neurones adrénnergiques d'où son action régulatrice [103].

La bradycardie causée par la clonidine est secondaire à une facilitation des réflexes vagues par la stimulation des récepteurs α -adrénergiques du bulbe rachidien [95]. Par conséquent, la diminution de la pression artérielle est due à une diminution de l'activité sympathique par une activation centrale et à la facilitation du réflexe vagal des barorécepteurs [97]. Chez les chats, un traitement chronique avec la clonidine diminue la sensibilité vasomotrice (NA-vasconstriction, isopreterenol-vasodilatation) [95].

La dose orale chez l'humain varie entre 0.2 et 2.4 mg par jour [104]. Un effet thérapeutique proportionnel à la dose est seulement observé à de petites doses. Après une certaine dose, l'effet thérapeutique atteint son maximum et les effets secondaires augmentent. Chez les animaux et l'humain, la clonidine est presque complètement absorbée après une administration orale et on remarque une biodisponibilité de 75% [95]. Seulement 2% de la clonidine injectée est présente dans le cerveau, en traversant la barrière hémato-encéphalique, bien que son effet hypertenseur soit principalement central [95, 97]. Chez l'humain, le niveau maximal de clonidine dans le sang est atteint environ 1.5 à 5 heures après l'administration avec des doses de 150 μ g à 1 440 μ g, avec une plus grande concentration dans les organes que dans le plasma [95]. La concentration de clonidine dans les tissus est proportionnelle à la dose, sauf dans le cœur qui a une limite à la capacité de liaison [97]. Chez une personne normotensive, une hypotension commence après 1 à 2 heures après avoir ingéré 0.3 mg de clonidine [96]. L'effet maximal d'antihypertension observé est 2 à 4 heures et l'effet dure 8 à 12 heures après l'ingestion [96]. Chez l'humain,

la demie-vie de la clonidine varie entre 7.4 et 13 heures et environ 33% de la clonidine est lié aux protéines [95]. Chez l'humain, près de 50% de la clonidine ingérée est excrétée telle quelle dans l'urine [95]. Selon les études animales et humaines, 6 métabolites ont été identifiés à différentes concentrations dans l'urine selon les espèces [105]. On retrouve près de 65 à 95% de la clonidine ingérée dans l'urine sous sa forme initiale ou ses métabolites [95] et 15-30% est excrétée dans les matières fécales [106]. La dose orale est complètement excrétée après 72 heures [95]. La clairance plasmatique moyenne est de 4.6 ml/min/kg pour une dose entre 75 et 200 µg [106]. Un avantage important de la clonidine est qu'il n'y a pas d'accumulation de médicament dans les tissus même avec un traitement chronique [105].

Les effets secondaires principaux de la clonidine sont la sécheresse de la bouche, la somnolence et la sédation [95, 96]. Ces effets secondaires semblent être plus prévalent qu'avec la méthildopa [96]. L'effet de somnolence est un effet central à travers les récepteurs α -adrénergiques présynaptiques centraux, et la diminution de l'activité sympathique périphérique [95]. Certaines études comparant la clonidine et la morphine démontrent que ces deux médicaments diminuent l'activité des neurones dans le locus coeruleus [95]. De plus, une diminution de la fréquence respiratoire semble associée à une inhibition centrale du mécanisme de norépinephrine dans le noyau du faisceau solitaire [95]. Le niveau de sédation et de sécheresse buccale est proportionnel au niveau plasmatique de clonidine débutant à 1.5-2.0 ng/ml [106]. Pour diminuer l'effet de sédation, une petite dose peut être prescrite pour la journée alors que la portion principale est administrée au coucher [104].

Chapitre 2 : Problématique et hypothèses

2.1 Problématique

L'étiologie du bruxisme n'est pas encore complètement élucidée, cependant plusieurs études suggèrent une association entre le système nerveux autonome et le bruxisme du sommeil [3-6]. Des études récentes ont démontré que le bruxisme du sommeil est secondaire aux micro-éveils [5, 6]. Ces derniers sont également associés à une augmentation de la fréquence cardiaque, reflétant une augmentation du tonus sympathique et une baisse de tonus parasympathique [14, 25-27].

Le bruxisme du sommeil semble donc être associé à une augmentation de la fréquence cardiaque qui témoigne d'une augmentation du tonus du système nerveux sympathique. La première étude a donc été conçue pour évaluer et caractériser les épisodes de bruxisme en relation à l'activité statique (ex : stades de sommeil) et dynamique (ex : l'activité des ondes lentes de l'EEG, les micro-éveils et la modulation du système nerveux autonome) pendant le sommeil chez les patients bruxeurs et les sujets témoins en comparant les nuits de référence (en absence de tout médicament). Cette étude a pour but de caractériser l'activité du système nerveux autonome accompagnant les épisodes de bruxisme du sommeil.

La deuxième étude consiste en une étude expérimentale, randomisée, double-aveugle, chassé-croisé et contrôlée par un placebo, avec le propranolol et la clonidine. Ces deux médicaments modulent l'activité sympathique par différents mécanismes d'action. Tous deux étant liposolubles, ils peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique pour agir sur les centres de contrôle du mécanisme des micro-éveils et de la fréquence cardiaque, modulés par les systèmes sympathique et parasympathique, situés dans le tronc cérébral [24, 26]. De plus, deux études de cas suggèrent que le propranolol diminue le bruxisme du sommeil [56, 57]. Cette étude pharmacologique a pour but de déterminer le rôle du système nerveux autonome dans la genèse de ce type de bruxisme.

Globalement, l'objectif principal des deux études était d'évaluer et de mettre en évidence le rôle du système nerveux autonome sur la genèse du bruxisme.

2.2 Hypothèses

La première hypothèse est que la distribution des micro-éveils serait associée à celle des épisodes de bruxisme selon les cycles de sommeil. En effet, il a été observé que le bruxisme est secondaire aux micro-éveils, malgré l'architecture normale du sommeil des bruxeurs [2]. (Première étude)

La seconde hypothèse est que la hausse d'activité sympathique serait possiblement associée à la fenêtre temporelle des micro-éveils, précédant un épisode de bruxisme. En effet, il a été observé que les micro-éveils sont associés à une hausse de tonus sympathique et une baisse de tonus parasympathique. Cependant, on ignore si les bruxeurs ont un tonus sympathique basal plus élevé pendant la nuit que les sujets témoins. De plus, on ne sait pas si chaque épisode de bruxisme du sommeil est précédé d'une augmentation du tonus sympathique ou d'un retrait de l'activité parasympathique ou d'une combinaison des deux. (Première étude)

La troisième hypothèse est que la rupture de la séquence d'évènements associés à la genèse des épisodes de bruxisme, par la modulation pharmacologique de l'activité sympathique, pourrait provoquer la diminution de la fréquence des épisodes de bruxisme. (Deuxième étude)

2.3 Méthodes

2.3.1 Sujets

Pour éviter l'influence des troubles autonomiques causés par l'âge ou d'autres pathologies, les sujets recrutés étaient jeunes (âgés entre 18 et 40 ans) et en bonne santé. Les sujets potentiels, témoins et bruxeurs, ont été recrutés par des affiches installées sur le campus de l'Université de Montréal. Les participants devaient avoir un horaire de sommeil de nuit régulier (vérifié par un questionnaire de sommeil), sans douleur, sans parasomnies ni de consommation d'aucun médicament à l'exception des contraceptifs oraux. Les participants ont tous signé le formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique

de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Tous les sujets qui ont participé ont reçu une compensation financière pour chaque nuit passée dans le laboratoire de sommeil. Aucun sujet ne s'est désisté de ces études.

Les bruxeurs ont été sélectionnés, par une histoire positive du bruxisme du sommeil et de grincement des dents, c'est-à-dire que la présence du bruxisme du sommeil ait été rapporté par un partenaire de chambre ou un parent. Le diagnostic est ensuite complété par un examen orofacial et par deux nuits d'enregistrement polygraphique dans un laboratoire de sommeil. De même, les sujets témoins ont été sélectionnés par l'absence d'une histoire de bruxisme et de grincement des dents, confirmée par un examen dentaire et deux nuits d'enregistrement polygraphique. L'histoire positive de bruxisme et de grincement des dents est évaluée à partir de questionnaires remplis par les sujets. L'examen orofacial est spécifiquement conçu pour reconnaître l'usure des dents, l'hypertrophie des muscles masséters, l'état de l'articulation temporo-mandibulaire et les bruits provenant du grincement des dents rapporté ≥ 3 fois par semaine pendant une période de ≥ 6 mois. Les deux nuits de référence au laboratoire de sommeil ont permis d'exclure la présence d'autres troubles du sommeil (ex. : apnée, insomnie, mouvements périodiques des jambes). Tous les sujets bruxeurs sélectionnés ont présenté ≥ 4 épisodes de bruxisme par heure (index de bruxisme) et ≥ 2 bruits de grincement des dents par nuit. De plus, au laboratoire de sommeil, les participants ont complété des questionnaires au sujet du bruxisme et du grincement des dents, avant le coucher et au réveil. Ces questionnaires nous permettent d'évaluer qualitativement leur anxiété, la tension musculaire et douleur au niveau du visage, du cou et des épaules.

2.3.2 Analyse

Pour effectuer l'enregistrement du sommeil et du bruxisme, des électrodes de surface ont été utilisées aux sites suivants: 2 EEG aux positions cérébrales C_3A_2 et O_2A_1 , électro-oculogrammes (EOG) des côtés droit et gauche, ECG, 4 électromyogrammes (EMG) des muscles supra-hyoïdien, masséters, temporaux et tibialis antérieur. Des enregistrements audio-visuels simultanés ont permis l'identification plus précise des épisodes de bruxisme. Tous les signaux ont été enregistrés à une fréquence

d'échantillonnage de 128 Hz, sauf l'ECG enregistré à une fréquence de 128 Hz et 512 Hz pour une analyse plus fine, et conservé pour une analyse ultérieure à l'aide des logiciels Éclipse et Harmonie (Stellate Systems, Montréal, Canada). L'éveil et les stades de sommeil ont été déterminés selon les critères standard de Rechtschaffen et Kales [107]. La première nuit a permis au sujet de s'adapter aux conditions expérimentales et a été exclue des analyses. La deuxième nuit a permis d'établir un diagnostic du bruxisme du sommeil selon des critères polygraphiques validés pour la recherche [108] et d'exclure tout autre parasomnie.

La balance sympatho-vagale a été évaluée d'une façon non-invasive à partir de l'intervalle RR de l'ECG. La balance sympatho-vagale est estimée en transformant la variabilité de la fréquence cardiaque à l'ECG en plusieurs fréquences, dont la très basse fréquence (TBF), la basse fréquence (BF) et la haute fréquence (HF). La variable TBF, oscillant entre 0 et 0.05 Hz, permet de mesurer l'influence neuro-humorale ainsi que la régulation thermique sur la fréquence cardiaque. La variable BF, oscillant entre 0.05 et 0.15 Hz, est indicative de l'activité sympathique combinée à une composante parasympathique. La variable HF, oscillant entre 0.15 et 0.4 Hz, mesure l'influence de l'activité respiratoire, modulée par le nerf vague du système parasympathique [82]. Le tonus parasympathique est donc représenté par la variable HF normalisée ($HF/(LF+HF)*100$), alors que le tonus sympathique est obtenu par la variable BF normalisée ($BF/(BF+HF)*100$). La balance sympatho-vagale est représenté par le rapport simple BF/HF [14, 82]. La valeur de BF ne varie pas de façon significative selon les stades de sommeil [82]. Donc la dominance sympathique pendant le sommeil paradoxal est probablement provoquée par le retrait marqué, complet ou partiel, du tonus parasympathique et non par une augmentation du tonus sympathique [82]. Pendant le sommeil lent profond, la variabilité cardiovasculaire est atténuée [86], car les composantes du système nerveux autonome ont un tonus moins élevé. Des périodes de trois minutes, en absence de tout mouvement moteur, ont été sélectionnées pour permettre une analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque pendant le sommeil stable des sujets témoins et bruxeurs. Ces périodes ont été sélectionnées selon les critères suivants : un sommeil stable, (sans changement de stade ni mouvement musculaire) depuis au moins une minute. La méthode de calcul de la puissance de Welch

(en anglais : power Welch) a été utilisée pour estimer les valeurs des BF et HF, car le signal stationnaire est estimé constant pendant ces périodes de trois minutes de sommeil stable [109]. Pour évaluer la modulation de la dominance sympathique dans la minute précédant un épisode d'activité rythmique des muscles masticateurs ou de bruxisme, des périodes ont été sélectionnées, chez les sujets témoins et les bruxeurs, selon les trois critères suivant : 1) au moins une minute d'absence de tout mouvement musculaire précédent l'épisode, 2) présence d'un épisode pendant le stade 2, 3) épisode avec tonus musculaire augmenté de quatre fois par rapport au niveau de référence. La méthode de calcul « smoothed pseudo-Wigner-Ville » a été utilisée pour estimer les valeurs de BF et HF. Cette méthode permet de faire une analyse en tenant compte des domaines du temps et de la fréquence pour optimiser la résolution et le lissage (ajuster les valeurs pour avoir une courbe continue sans points anguleux) dans ces deux domaines [110].

Chapitre 3 : Articles de recherche

3.1 Premier article : *Sleep Bruxism is Associated to Micro-arousals and an Increase in Cardiac Sympathetic Activity*

N. Huynh ^{a, b}, T. Kato ^{a, b, c}, P.H. Rompré ^{a, b}, K. Okura ^{a, b, d}, M. Saber ^a, P.A. Lanfranchi ^{a, b}, J.Y. Montplaisir ^{a, b}, G.J. Lavigne ^{a, b}

^a Faculté de médecine dentaire et de médecine, Université de Montréal; ^b Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Canada; ^c Institute for Oral Science, Matsumoto Dental University, Japan; ^d The University of Tokushima Graduate School, Japan

Référence : Huynh N, Kato T, Rompré PH, Okura K, Saber M, Montplaisir JY, Lavigne GJ. *Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity*. J Sleep Res 2006; 15 (3): 339-346.

Abstract

Objective: Sleep bruxism (SB) subjects show a higher incidence of rhythmic masticatory muscle activity (RMMA) than control subjects. RMMA is associated with sleep micro-arousals. This study aims to: 1) assess RMMA/SB episodes in relation to sleep cycles; 2) establish if RMMA/SB and micro-arousals occur in relation to the slow wave activity (SWA) dynamics; 3) analyze the association between RMMA/SB and autonomic cardiac activity across sleep cycles.

Methods: Two nights of polygraphic recordings were made in three study groups (20 subjects each): moderate to high SB, low SB and control. RMMA episodes were considered to occur in clusters when several groups of RMMA or non specific oromotor episodes were separated by less than 100 seconds. Correlations between sleep, RMMA/SB index and heart rate variability variables were assessed for the first four sleep cycles of each study group. Statistical analyses were done with SYSTAT (USA) and SPSS (USA).

Results: It was observed that 75.8% of all RMMA/SB episodes occurred in clusters. Micro-arousal and SB indexes were highest during sleep cycles 2 and 3 ($p < 0.001$). Within each cycle, micro-arousal and RMMA/SB indexes showed an increase before each REM sleep ($p \leq 0.02$). The cross-correlation plot for micro-arousal index showed positive association from 4 minutes preceding SB onset in the moderate to high SB subjects ($p \leq 0.06$). The cross-correlation plot revealed that SWA decreases following SB onset ($p \leq 0.05$). Further cross-correlation analysis revealed that a shift in sympatho-vagal balance towards increased sympathetic activity started 8 minutes preceding SB onset ($p \leq 0.03$).

Conclusion: In moderate to severe SB subjects, a clear increase in sympathetic activity precedes SB onset.

1. Introduction

Rhythmic masticatory muscle activity (RMMA), defined as repetitive jaw muscle contractions is frequently observed during sleep in humans (Lavigne et al., 2001b). Close to 60% of normal subjects exhibit this activity in the absence of tooth grinding during sleep, while RMMA is occasionally associated with tooth grinding noise in subjects with sleep bruxism (SB). Moreover, the number of jaw muscle events is more elevated and burst amplitude is higher in SB subjects than in normal subjects (Lavigne et al., 2001b). In the general population, SB is reported by 6 to 8 % of individuals and the consequences are tooth destruction, and jaw, muscle and joint pain and or sleep related temporal muscle headaches (Kato et al., 2001, Lavigne et al., 2005).

Previous studies have reported that SB subjects display normal sleep architecture in terms of total sleep time, sleep latency, and percentage of the sleep stage distribution (Bader et al., 1997, Lavigne et al., 1996, Lavigne et al., 2002, Macaluso et al., 1998, Sjöholm et al., 1995). Most jaw muscle activity related to RMMA has been reported to occur in light non-rapid eye movement (NREM) sleep (stages 1 and 2) and occasionally in deep NREM sleep (stages 3 and 4) or in rapid eye movement (REM) sleep (Bader and Lavigne, 2000, Lavigne et al., 1996, Macaluso et al., 1998).

Normal sleep macrostructure is composed of four to five sleep cycles, in which NREM and REM sleep alternate. In a given sleep cycle, the NREM period exhibits the progressive changes that start first with deepening of sleep, continuing through the deepest state (e.g., stages 3 and 4), then with an ascending shift toward light NREM and REM sleep. Slow wave activity (SWA) is a marker for sleep homeostasis, a known measure for deep NREM sleep intensity (Borbély and Achermann, 2000, Burgess et al., 2001) The quantitative measure of SWA shows a reverse pattern: SWA increases with a descending shift toward deep sleep, decreases during an ascending shift from deep to light NREM sleep, and is very low during REM sleep (Brandenberger et al., 2001).

Previous studies have reported that phasic electroencephalogram (EEG) events during sleep are associated with sleep cycles (De Gennaro et al., 2000, , Halasz et al., 2004, Merica and Prilipko, 2002, Terzano et al., 2000). For example, a higher frequency of micro-arousals has been reported to occur at the end of the NREM period (Terzano et al., 2000). Since RMMA has been reported to be associated with micro-arousals (Kato et al., 2001, Macaluso et al., 1998), the occurrence of RMMA episodes and micro-arousals could be time-correlated to SWA fluctuations across sleep cycles.

Several studies reported an increased heart rate in association to micro-arousals (Bonnet and Arand, 1997, Bonnet and Arand, 2001, Brandenberger et al., 2001, , Otzenberger et al., 1997, Sforza et al., 2000) that are further observed to occur with an increased sympathetic activity ($\approx 89\%$) and decreased parasympathetic activity ($\approx 35\%$) (Bonnet and Arand, 1997). In relation to RMMA/SB, a similar rise in heart rate was observed (69.3 ± 18.2 bpm) during the RMMA/SB episode when compared to heart rate preceding that episode (58.1 ± 15.9 bpm) (Bader et al., 1997, Macaluso et al., 1998). In a previous study, we also reported an increase in heart rate preceding the onset of a RMMA/SB episode by one cardiac cycle (Kato et al., 2001). Autonomic activity has been shown to differ between genders with higher sympathetic and lower parasympathetic activity in males compared to women (Elsenbruch et al., 1999). Whether RMMA/SB differs between genders suffering from bruxism is still unclear.

The aims of this study were: first, to assess the distribution of RMMA episodes in relation to sleep stage and sleep cycles; secondly, the time-correlation between RMMA episodes and micro-arousals was assessed in relation to SWA dynamics across sleep cycles in 3 study groups: moderate to high SB, low SB and control subjects; thirdly, the time-correlation between SB activity and autonomic cardiac activity was similarly assessed.

2. Methods

2.1 Subjects

Twenty moderate to high SB subjects (10 women and 10 men age \pm SEM [min-max] of 24.2 ± 3 [20-31]), twenty low SB subjects (10 women and 10 men age = 26.4 ± 4 [21-36]) and twenty control subjects (10 women and 10 men; age = 24.2 ± 5 [19-40]) were recruited for the study. All SB subjects (n=40) were first selected based on: 1) a history of tooth grinding occurring at least three days per week in the last six months, 2) a report of orofacial jaw muscle fatigue or discomfort upon waking in the morning, or 3) the presence of tooth wear and 4) masseter hypertrophy upon voluntary clenching (AASM, 2005, Lavigne et al., 2005). SB was diagnosed if subjects met the following polygraphic research criteria: more than 4 SB episodes per hour of sleep or more than 25 SB bursts per hour of sleep, and 2 or more episodes with grinding noise over the sleeping period (Lavigne et al., 1996, Lavigne et al., 2001b, Lavigne et al., 2005). Moderate to high SB subjects qualified in two out of these three SB diagnosis research criteria, while low SB subjects have a SB history but do not have two of these three tooth grinding criteria. Control subjects did not report any sleep disorders or history of tooth grinding, which was confirmed with polygraphic recordings of the nights spent at the sleep laboratory. All subjects participated after providing informed consent, which was reviewed and approved by an Institute Review Board (Hôpital du Sacré-Cœur). None had any medical (e.g. neurological or sleep) or psychological (e.g. depression or anxiety) disorders, nor were they taking any medication during their participation in the study.

2.2. Polygraphic recording and sleep variables

Polygraphic recordings were performed on subjects during two consecutive nights in a sleep laboratory. The first night was used for sleep laboratory habituation and to rule out sleep apnea (index >5 per hour of sleep), periodic leg movements (> 5 per hour of sleep) or other sleep disorders. . The second night was used for SB diagnosis according to validated research criteria (Lavigne et al., 1996, Lavigne et al., 2001b, Lavigne et al., 2005). Polygraphic recording was done using surface electrodes including two EEG (C3A2 and O2A1), bilateral electrooculograms (EOG), an electrocardiogram (ECG), electromyograms (EMG) from chin/suprahoid and bilateral masseters, temporalis and

tibialis muscle. All signals were amplified and recorded at a sampling rate of 128 Hz and stored for off-line analysis by means of Eclipse 3.0 and Harmonie Software (Stellate System, Montreal, Canada). Audio and video recording were carried out simultaneously to distinguish RMMA/SB episodes from non-specific orofacial activities (e.g. coughing, sleep talking, grimacing) (Kato et al., 1999, Lavigne et al., 1996, Velly-Miguel et al., 1992). In all SB subjects, SB was analyzed as phasic (at least 3 EMG bursts at 1 Hz frequency lasting 0.25 to 2 s each), tonic (sustained EMG activity lasting over 2 s) and mixed EMG episodes, regardless of tooth-grinding. SB episode begins after at least 3 s intervals between episodes (AASM, 2005). A RMMA episode is characterized by phasic and mixed types of EMG episodes in control subjects; these episodes contain at least three phasic EMG bursts (0.25 to 1.0 s) in the masseter muscles occurring at a frequency of 1 Hz (Lavigne et al., 1996, Lavigne et al., 2001b, Lavigne et al., 2005). A micro-arousal was defined as an abrupt shift in EEG frequency (3 to 10 seconds) without complete awakening (ASDA, 1992). The comparison of all sleep and RMMA/SB variables is presented in a different paper (Rompré et al., 2006).

2.3 SB Clusters and sleep stage shift

A subset analysis of RMMA/SB episode clustering was done in 16 moderate to high SB subjects and in 11 control subjects in order to divide episodes into clusters or into isolated occurrences. A RMMA/SB episode was considered to occur in clusters when it was preceded within 40 seconds or followed within 60 seconds by another RMMA/SB episode or a non-specific oromotor event. Oromotor events considered included sleep talking, swallowing, opening and closing mouth and grimacing. First, the inter-episode intervals were calculated for RMMA/SB episodes. Next, periods of both 40 sec before the episode (B40) and 60 seconds after the episode (A60) were used as an arbitrary time window of 100 seconds total. The percentage of the RMMA/SB episodes occurring in clusters or in isolated form was calculated.

To identify if RMMA/SB episodes were time-related to sleep stage shifts, a comparison of sleep stages before and after each RMMA/SB episode was scored. The

periods during the 20 seconds after (A20) the end of the cluster/episode and following 20 to 40 seconds (A40) and 40 to 60 seconds (A60) were scored. The sleep stage 20 seconds before RMMA/SB onset (B20) was compared with the sleep stages at A20, A40 and A60.

2.4 Quantitative analysis of sleep, SB and ECG variables in relation to sleep cycles

To normalize each sleep cycle duration between all subjects ($n = 60$), NREM and REM periods were divided into 20 and 5 sections, respectively, for a total of 100 sections (80 NREM; 20 REM) (Achermann et al., 1993, Gaudreau et al., 2000). Furthermore, each sleep cycle containing 20 NREM and 5 REM sections was averaged into 4 NREM and 1 REM segments. The NREM segments in the first sleep cycle were defined from the beginning of the first stage 1 until the first REM sleep. Subsequent NREM-REM sleep cycles were defined as a continuous NREM sleep episode lasting at least 15 minutes followed by a REM sleep of at least 5 minutes.

Power spectral analysis of SWA (0.75 – 4.00 Hz) on the C_3A_2 derivation was done for the first four NREM cycles of each subject. Four-second mini-epochs were used in each section and were computed by the Fast Fourier transforms (FFTs) with a commercial software (Harmonie, Stellate, Canada). The mini-epoch values were averaged for each section. The number of RMMA/SB episodes, RMMA/SB bursts and micro-arousals per hour of sleep was calculated for each section in each subject. The mean RR intervals were extracted from the ECG recording to calculate heart rate variability. Spectral analysis of mean RR intervals is a non-invasive, widely used tool to estimate the sympatho-vagal balance of the cardiovascular system (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). A fast Fourier transform analysis of three minutes (specifically Welch's method for power density spectrum as the signal is estimated to be constant) (Lovett and Myklebust, 1997), was done

on the ECG recording with the power spectral densities of very low frequency (VLF) [under 0.05Hz], low frequency (LF) [0.05-0.15Hz] and high frequency (HF) [0.15-0.4Hz] (Elsenbruch et al., 1999). Variables considered were: normalized LF ((LF/total spectral density)*100) and normalized HF ((HF/total frequency)*100), as expression of sympathetic and parasympathetic cardiac modulation, respectively. The LF/HF ratio was also considered to represent the sympatho-vagal balance (Brandenberger et al., 2001, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). The same analyses were also made comparing the influence of gender in each of the study groups.

2.6 Statistical analyses

RMMA/SB clusters and sleep stage shift analyses were done using the Pearson Chi square method. For statistical analyses, the 25 sections of each sleep cycle were averaged into 5 segments for each subject (4 NREM and 1 REM segments). Only NREM segments were analysed as most of SB episodes occur in sleep stage 2 (Lavigne et al., 2001a). Sleep (SWA and micro-arousal index), RMMA/SB (RMMA/SB and bursts indexes) and heart rate variability (mean RR intervals, LF/HF, normalized LF, and normalized HF) variables during NREM segments were analyzed using 2 way ANOVA with cycles [1-4] and segments [1-4] as repeated measures, and study groups (moderate to high SB, low SB and control) as independent factor. Furthermore, area under the curve analyses were done for SWA across the first two sleep cycles and compared with two sample t-tests. Similar analyses were done between genders with all groups combined and between genders within each group. All of the above statistical analyses were done using Systat (Systat Software, Inc., Point Richmond, CA), and a p value of .05 or less was used for statistical significance. Cross-correlation analyses were made in moderate to high SB subjects to assess the temporal association between sleep, SB and heart rate variability variables. A mean for all moderate to high SB subjects was calculated for each section (total of 100 sections). Cross-correlations were calculated and assessed using both SYSTAT and SPSS (SPSS Inc, USA).

3. Results

3.1 Clusters and sleep stage shift

For all oromotor events, 75.8% of all RMMA/SB episodes occurred in clusters within a time-period of 100 seconds (see Figure 1). The median interval between two consecutive RMMA/SB episodes was 93.8 seconds with a peak between 20 to 30 seconds.

A total of 1099 RMMA/SB episodes, including 833 episodes that occurred in clusters and 266 isolated episodes, were analyzed for sleep stage shift. There was no difference in the distribution of sleep stage shift for clusters (56.8%) or isolated RMMA/SB episodes (50.4%, $p = 0.14$).

With all RMMA/SB episodes combined, the sleep stage shift occurred with 53.6% of episodes between B20 and A20. However, these values decrease to 39.0% and 31.2% after 40 (A40) and 60 (A60) seconds respectively. This indicates that within the 40 and 60 second period after the episode, the subject returns to the same sleep stage he/she was in before the initiation of the episode in 60% and 69% of SB episodes respectively. Sleep stages at B20 were: 6% in sleep stage 1, 64% in sleep stage 2, 10% in sleep stages 3 & 4 and 21% in REM sleep. Episodes scored stage 2 at B20 were associated with stage 1 and 2 in the same proportions (45.5%) at A20; 66.0% of the episodes scored stage 3 and 4 at B20 were associated with a sleep stage shift toward stage 2 at A20 and 40.5% of episodes scored REM at B20 were associated with sleep stage shift toward stage 1 at A20, while 55% remained unchanged.

3.2 Sleep, SB and ECG variables in relation to sleep cycles

Overall, no group-difference was found for the micro-arousal index ($p = 0.39$). Micro-arousals were more frequent towards the last NREM segment before REM sleep in all groups combined ($p < 0.001$ segment 4 vs. 1-3 combined, see Figure 2) and within each group ($p \leq 0.02$ segment 4 vs. 1-3 combined, see Figure 2). Due to technical

difficulties, three moderate to high SB subjects (2 women, 1 man), one low SB subject (1 woman) and one control subject (1 man) were excluded from the micro-arousal analysis.

In all three study groups, RMMA/SB episodes occurred more frequently in the second and third sleep cycles ($p < 0.03$ for quadratic variation, see Figure 2). For both groups of SB subjects, the frequency of SB within each sleep cycle was significantly higher toward the last NREM segment before REM sleep ($p \leq 0.03$ segment 4 vs. 1-3 combined, see Figure 2), when SWA decreases in relation to the shift from NREM to REM sleep. In the control subjects, the last NREM segment before REM sleep was highest in quantitative value with a trend ($p = 0.06$ segment 4 vs. 1-3 combined, see Figure 2) for the RMMA index. Due to technical difficulties, one low SB subject (1 man) was not included for the SB analysis.

In all 3 study groups, SWA gradually declined from the first sleep cycle to the fourth sleep cycle ($p < 0.0001$, see Figure 2). No group-difference was found for the time course of SWA ($p = 0.26$) or when comparing the area under the curve for the first 2 sleep cycles between all 3 study groups ($p \geq 0.23$).

In all three study groups, mean RR intervals increased linearly from sleep cycle 1 to 4 (linear $p = 0.000$, see Figure 2) reflecting a slower heart beat towards the end of the night. The lowest mean RR intervals were observed during REM sleep where heart rate is the most variable. No overall group-difference was found for the mean RR intervals ($p = 0.25$). When pooling both SB groups together in comparison to the controls, there was no overall group difference ($p = 0.11$). When comparing all SB to CTL for each point in time, only the first NREM segment of the 1st cycle was significantly different ($p = 0.03$) even though both normalized LF and HF showed no group difference.

In all 3 study groups, the highest LF/HF ratio was seen during sleep cycles 2 and 3 (quadratic $p = 0.02$). Furthermore, for all study groups combined, normalized LF increased and normalized HF decreased from sleep cycle 1 to 4 ($p = 0.009$, see Figure 2). The LF/HF ratio and normalized LF both had a quadratic distribution with the lowest value

during the second and third NREM segments of each cycle (quadratic $p \leq 0.001$, see Figure 2). Within NREM sleep, LF/HF and normalized LF peaks during the last NREM segment before REM sleep ($p < 0.001$ segment 4 vs. 1-3 combined) in all 3 study groups. Conversely, the highest normalized HF was found during the second and third NREM segments (quadratic $p < 0.001$). Nevertheless, LF/HF, normalized LF and HF across sleep cycles did not differ between the groups ($p \geq 0.46$).

3.3 Gender differences

Micro-arousal index, RMMA/SB index and RMMA/SB bursts index were not significantly different between genders for all study groups combined ($p \geq 0.34$) or within each study group ($p > 0.34$, see Table 1).

Women showed overall a faster heart rhythm than men ($p \leq 0.04$, see Table 1). Within each gender, there was no group difference of mean RR intervals for either women or men ($p \geq 0.15$). In control subjects, the overall sympathetic tone seems to be slightly higher in men expressed by an increase in the ratio LF/HF ($p = 0.07$, see Table 1) and with an increase in the normalized LF ($p = 0.02$). A lower overall parasympathetic tone (normalized HF) is also observed in men when compared to women ($p = 0.02$, see Table 1). However, these gender differences were not seen in either SB groups.

3.4 Cross-correlations

Cross-correlation analyses examining the relationship between SB and various variables (micro-arousal index, SWA, LF/HF, normalized LF and normalized HF) were done only in the moderate to high SB group. The occurrence of SB episodes secondarily to micro-arousals was further supported by a positive association seen in the cross-correlation plot at 4 minutes preceding SB onset with the strongest correlation at time 0 and lasting 8 minutes after (lag -1 to lag 2, coefficient: 0.19 to 0.57, $p \leq 0.056$, see Figure 3). Each lag found in this cross-correlation analysis is approximately 4 minutes.

Although SB at time 0 was not correlated with the amplitude of SWA (lag 0, coefficient: 0.031, $p = 0.76$), a decrease in SWA power is observable following the onset of SB activity, starting at 8 minutes following the SB onset (lag 2 to 12, coefficient: -0.20 to -0.30; $p \leq 0.05$, see Figure 3).

The SB index was associated with an increased in LF/HF ratio starting at 8 minutes preceding SB onset (lag -2 to 0, coefficient: 0.21 to 0.25; $p \leq 0.03$). LF/HF rise seemed to persist 24 minutes after the onset of SB activity, although this was not significant.

An increase in normalized LF was significantly associated with SB activity (lag 0, coefficient: 0.31, $p = 0.002$) and lasted approximately 28 minutes afterwards (lag 1 to 7, coefficient: 0.19 to 0.28, $p \leq 0.05$). A decrease in normalized HF was shown to be associated with SB activity, significantly at time 0 (lag 0, coefficient: -0.30, $p = 0.002$) and for approximately 28 minutes afterwards (lag 1 to 7, coefficient: -0.21 to -0.28, $p \leq 0.03$).

4. Discussion

The present study observed the occurrence of RMMA/SB episodes in relation to static (e.g., sleep stage) and dynamic (e.g., SWA in sleep cycle) courses of sleep. Most SB episodes in SB subjects were found to occur in clusters (75.8%) (the most frequent interval being 20 to 30 seconds) during the ascending phase of the NREM segment of the sleep cycle with a temporal correlation to micro-arousals. These results indicate that the occurrence of RMMA/SB is associated with endogenous arousal fluctuations and that the occurrence of RMMA/SB does not disturb sleep structures.

A previous study observed that SB is secondary to micro-arousals (Kato et al., 2001). For example, RMMA episodes have been reported to be preceded by changes in cortical EEG activity and heart rate (Kato et al., 2001, Kato et al., 2003, Reding et al., 1968, Satoh and Harada, 1973). Other studies have suggested an association between SB and the cyclic alternating pattern (CAP) (Macaluso et al., 1998, Zucconi et al., 1995). The CAP is

identified by repetitive clusters of stereotyped EEG, muscle and cardiac activation (phase A) separated by time-equivalent intervals of 20-40 seconds of background activity (phase B) occurring in NREM sleep. Three subtypes of phase A of CAP (A1, A2 and A3) have been reported to occur in the distinct part of the sleep cycle (Terzano et al., 2000, Terzano et al., 2002). Among the three subtypes, phase A3 (reported to occur during the ascending phase of NREM period) has been associated with micro-arousals and RMMA (Macaluso et al., 1998, Terzano et al., 2000, Terzano et al., 2002).

It has been previously established that SB subjects have normal sleep architecture and sleep efficacy (Lavigne et al., 2002, Lavigne et al., 2005). The depth of sleep assessed by SWA did not differ between all 3 study groups presenting a normal distribution of overall decrease in density from the first sleep cycle to the last. However, a cross-correlation between SB and SWA in moderate to high SB subjects showed a significant decrease in SWA power following SB onset and lasting up to 28 minutes afterwards. Thus, SB subjects' good sleep could be characterized by an increased capacity for sleep maintenance or by compensatory mechanisms of arousal activity (Morgan et al., 1996, Muzet and Naitoh, 1977). SB subjects have been previously reported to have 42% less K-complexes, which can be a cortical response to endogenous and external sensory stimuli (Kato et al., 2004, Lavigne et al., 2002, Monstad and Guilleminault, 1999, Niiyama et al., 1996). An experimental study has suggested that the arousal threshold for external stimulation does not differ between SB and control subjects (Kato et al., 2003). A transient increase in sympathetic activity, of heart rate and of blood pressure is associated with those K-complexes (Somers et al., 1993). In addition, most RMMA/SB episodes ($\geq 50.4\%$) are associated with a sleep stage shift that does not last for a long time as shown in the present study.

Cross-correlation analyses between SB and autonomic nervous system activity show a tendency towards a change in modulation approximately 8 minutes preceding SB onset. According to various studies, SB episodes or micro-arousals are preceded by a rise in heart rate in a time frame ranging from 10 beats to 5 minutes (Bonnet

and Arand, 1997, Brandenberger et al., 2001, Otzenberger et al., 1997). Mean RR intervals and heart rate variability are both within normal range when compared to control group and to literature. Both SB study groups show a gradual increase in mean RR intervals (lower heart rhythm) from the first to the fourth sleep cycle, which is also seen in the control group and has been previously reported (Burgess et al., 2001, Versace et al., 2003). The absence of a significant decrease of mean RR intervals during the last NREM before a transition into REM sleep in association with peaked micro-arousal and RMMA/SB indexes may be caused by pooled data that masked fluctuations in rapid transient mean RR intervals.

In this study, basal autonomic variables across sleep cycles did not differ between SB subjects and controls. However, it appears that even though SB subjects do not have a sympathetic hyperactivity at baseline over night this hyperactivity appears in relationship to the occurrence SB. Both peaks of micro-arousal and RMMA/SB indexes seem to be associated with an increase in sympathetic tone and a decrease in parasympathetic tone. A similar tendency was seen between the autonomic nervous system activity and micro-arousals (Bonnet and Arand, 1997). The autonomic nervous system activity and arousal threshold have been reported to fluctuate among sleep cycles over night (Bonnet, 1985, Bonnet and Arand, 1997, Brandenberger et al., 2001, Halasz et al., 2004). This is further supported by a previous study where clonidine was given to decrease the sympathetic tone in SB subjects, consequently decreasing SB by approximately 60% (Huynh et al., 2006).

When comparing heart rate variability between genders, no difference was seen for either sympatho-vagal balance (LF/HF), sympathetic (normalized LF) or parasympathetic (normalized HF) tones within SB groups. However, in the control group, there is a strong trend towards higher sympathetic tone and lower parasympathetic tone observed in men compared to women, which is supported in the literature (Elsenbruch et al., 1999, Evans et al., 2001).

In conclusion, the heterogeneity of the occurrence of SB episodes suggests a strong association with arousal activity over sleep period. Although more than half of episodes are associated with sleep stage shift, the shift was transient and sleep returned to the baseline sleep stage. Thus there are subtle changes at the microstructural level of sleep associated to SB episodes although there was no difference at the macrostructural level both in this study and in previous publications (Lavigne et al., 2002, Kato et al., 2003). It is important to note that all SB subjects were young and healthy therefore further studies in an older SB population evaluating the micro- and macrostructure of sleep would be of interest. These results suggest that the increased number of SB during the ascending phase of sleep cycle is due to the increased responsiveness of oromotor activity to micro-arousal, most likely in relation to A3 CAP phases in SB subjects (Macaluso et al., 1998, Kato et al., 2003).

Acknowledgements: The authors would like to thank Francine Guitard, Christiane Manzini, Maryse Brousseau, Marie-Lou Landry, Pierre Rocque, Robert Leblanc and the whole staff at the Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, for their technical support. As well as the CIHR and FRSQ for their financial support.

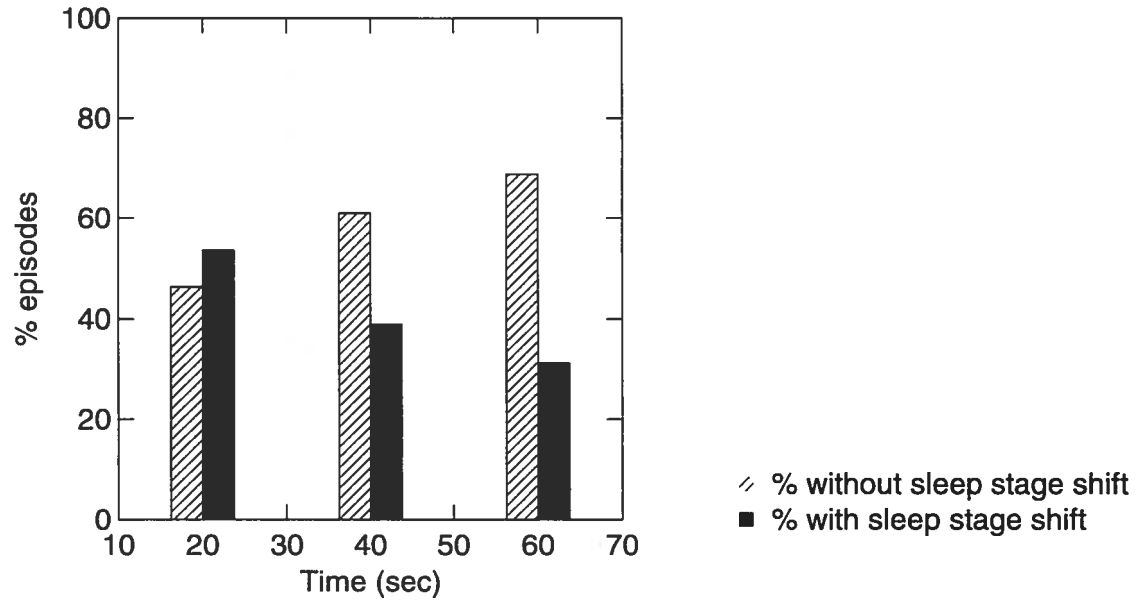


Figure 1 Sleep stage shift occurring within 100 seconds of all oromotor events including RMMA/SB and non-specific activities for control subjects ($n = 11$) and moderate to high SB subjects ($n = 16$).

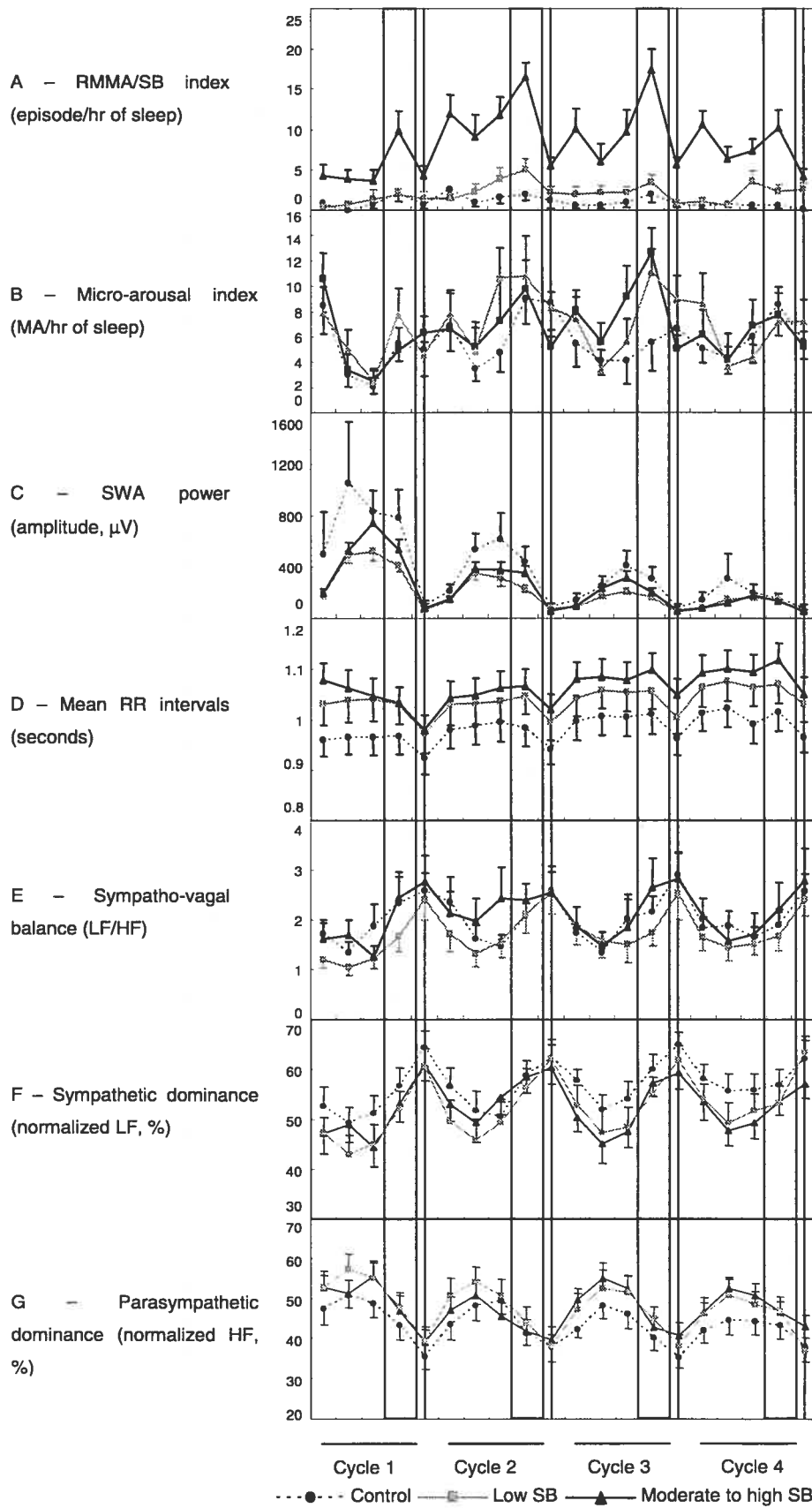


Figure 2 Comparison of RMMA/SB index, micro-arousal index, SWA, mean RR intervals, sympatho-vagal balance (LF/HF), sympathetic (normalized LF) and parasympathetic (normalized HF) tones across sleep cycles for moderate to high SB, low SB and control subjects. Each sleep cycle is divided into four NREM and one REM segments (shown here with the black vertical line). The last NREM segment before REM sleep of each sleep cycle is outlined in the shaded boxes. Data shown are means (SEM). Overall, there was no group-difference for micro-arousal index, SWA, mean RR intervals and autonomic activity between the three study groups. However, (A) the frequency of RMMA/SB was significantly higher toward the last NREM segment before the REM sleep (ANOVA: $p \leq 0.03$ segment 4 vs. 1-3 combined) within each sleep cycle of all SB subjects; (B) the frequency of micro-arousals peaked towards the last of the NREM segment before REM sleep ($p \leq 0.02$ segment 4 vs. 1-3 combined) within each study groups; (C) SWA gradually declines at each sleep cycle in all 3 study groups ($p < 0.001$); (D) for all study groups combined, mean RR intervals increases linearly from sleep cycle 1 to 4 (linear $p = 0.000$) reflecting a slower heart beat towards the end of the night; (E) in all 3 study groups, LF/HF ratio is highest during sleep cycles 2 and 3 (quadratic $p = 0.02$) and during the last NREM segment before REM (ANOVA: $p < 0.001$ segment 4 vs. 1-3 combined); (F) in all study groups, sympathetic tone (normalized LF) increased from sleep cycle 1 to 4 ($p = 0.01$) and had the lowest value during the second and third NREM segments of each cycle (quadratic $p \leq 0.001$); (G) in all 3 study groups, parasympathetic tone decreases from sleep cycle 1 to 4 ($p = 0.009$) with highest activity during NREM segments 2 and 3 (quadratic $p < 0.001$).

Table 1 Study groups and gender difference for overall mean (SEM) of RMMA/SB index, micro-arousal index, SWA, mean RR intervals, sympatho-vagal balance (LF/HF), sympathetic (normalized LF) and parasympathetic (normalized HF) tones are shown.

	Moderate to high SB subjects			Low SB subjects			Control subjects		
	Women (n=10)	Men (n=10)	P- value	Women (n=10)	Men (n=10)	p- value	Women (n=10)	Men (n=10)	P- value
RMMA/SB index (episode/hr of sleep)	8.24 (0.69)	8.65 (0.61)	0.62	2.20 (0.32)	1.97 (0.23)	0.99	0.99 (0.17)	1.07 (0.22)	0.87
Micro-arousal index (MA/hr of sleep)	5.84 (0.53)	7.79 (0.57)	0.34	7.21 (0.59)	6.02 (0.60)	0.35	5.87 (0.54)	5.29 (0.51)	0.52
SWA power	265.47 (19.41)	224.38 (17.66)	0.43	225.30 (15.01)	184.69 (13.75)	0.14	358.90 (30.15)	145.27 (9.92)	0.001
Mean RR intervals (seconds)	1.00 (0.01)	1.13 (0.01)	0.04	0.93 (0.01)	1.15 (0.01)	0.001	0.89 (0.01)	1.07 (0.01)	0.005
Sympatho-vagal balance (LF/HF)	2.08 (0.16)	2.14 (0.12)	0.99	1.70 (0.09)	1.76 (0.12)	0.95	1.52 (0.08)	2.47 (0.13)	0.07
Sympathetic tone (normalized LF, %)	49.58 (1.10)	55.80 (1.03)	0.92	53.02 (1.14)	51.65 (1.28)	0.82	50.45 (1.05)	62.71 (0.91)	0.02
Parasympathetic tone (normalized HF, %)	50.42 (1.10)	44.20 (1.03)	0.27	46.98 (1.14)	48.35 (1.28)	0.82	49.55 (1.05)	37.29 (0.91)	0.02

P-value was calculated through statistical analyses with ANOVA repeated measures between genders within each study groups.

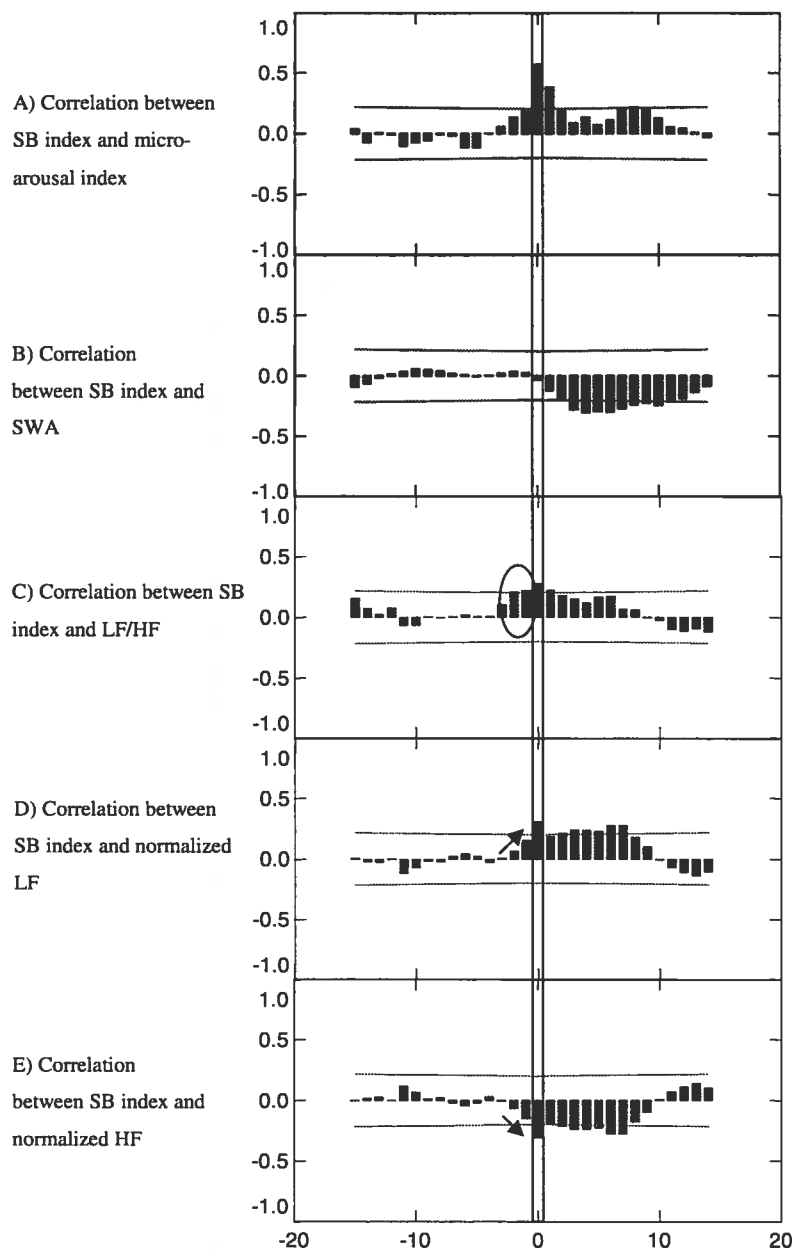


Figure 3 Cross correlation plots between SB index and various variables of moderate to high SB subjects. The SB episodes onset is highlighted with the slightly shaded box at lag 0. A lag is estimated to represent 4 minutes, with negative values meaning the time preceding SB onset while positive values are the time following this onset. The two parallel horizontal lines delimit a significant p-value of 0.05. A) Cross correlation plot between SB index and micro-arousal index showed a positive association at 4 minutes preceding SB onset with strongest correlation at time 0 and lasting 8 minutes after (lag -1 to lag 2, coefficient: 0.19 to 0.57, $p \leq 0.056$), indicating that SB episodes occur secondarily to micro-arousals. B) Cross correlation plot between SB index and SWA activity showed that the frequency of SB at time 0 was negatively correlated with the amplitude of SWA starting at 8 minutes after SB onset (lag 2 to 12, coefficient: -0.20 to -0.30; $p \leq 0.05$), indicating that most SB episodes are followed by a decrease in SWA. C) The SB index is associated with an increased LF/HF ratio starting at 8 minutes preceding SB onset (see circle; lag -2 to 0, coefficient: 0.21 to 0.25; $p \leq 0.03$). D) The SB index is associated to an increase in sympathetic tone (see arrow; lag 0, coefficient: 0.31, $p = 0.002$). E) A decrease in parasympathetic tone is shown to be associated with SB activity, significantly at time 0 (lag 0, coefficient: -0.30, $p = 0.002$) and following for approximately 28 minutes after (see arrow; lag 1 to 7, coefficient: -0.21 to -0.28, $p \leq 0.03$).

References

- AASM Sleep Related Bruxism. In: Medicine, A. A. o. S.(Eds), *ICSD-2 International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnosis and coding manual*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, 2005: 189-192.
- ASDA. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 1992, 15: 173-84.
- Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P. and Borbely, A. A. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res Bull*, 1993, 31: 97-113.
- Bader, G. and Lavigne, G. Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder. REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev*, 2000, 4: 27-43.
- Bader, G. G., Kampe, T., Tagdae, T., Karlsson, S. and Blomqvist, M. Descriptive physiological data on a sleep bruxism population. *Sleep*, 1997, 20: 982-90.
- Bonnet, M. H. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep*, 1985, 8: 11-19.
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 102: 390-6.
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. Impact of activity and arousal upon spectral EEG parameters. *Physiol Behav*, 2001, 74: 291-8.
- Borbély, A. A. and Achermann, P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger, M. H., Roth, T. and Dement, W. C.(Eds), *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders Co., 2000: 377-399.

- Brandenberger, G., Ehrhart, J., Piquard, F. and Simon, C. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 992-6.
- Burgess, H. J., Holmes, A. L. and Dawson, D. The relationship between slow-wave activity, body temperature, and cardiac activity during nighttime sleep. *Sleep*, 2001, 24: 343-9.
- De Gennaro, L., Ferrara, M. and Bertini, M. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the "forerunner" of delta waves? *Neuroscience Letters*, 2000, 291: 41-43.
- Elsenbruch, S., Harnish, M. J. and Orr, W. C. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep*, 1999, 22: 1067-71.
- Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M. and Knapp, C. F. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol*, 2001, 91: 2611-8.
- Gaudreau, H., Joncas, S., Zadra, A. and Montplaisir, J. Dynamic of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*, 2000, 23: 755-760.
- Halasz, P., Terzano, M., Parrino, L. and Bodizs, R. The nature of arousal in sleep. *J. Sleep Res.*, 2004, 13: 1-23.
- Huynh, N., Lavigne, G. J., Lanfranchi, P., Montplaisir, J. and de Champlain, J. The effect of two sympatholytic medications, propranolol and clonidine, on sleep bruxism: experimental randomized controlled trials. *Sleep*, 2006, 29: 295.
- Kato, T., Montplaisir, J. Y., Blanchet, P. J., Lund, J. P. and Lavigne, G. J. Idiopathic myoclonus in the oromandibular region during sleep: a possible source of confusion in sleep bruxism diagnosis. *Mov Disord*, 1999, 14: 865-71.

Kato, T., Montplaisir, J. Y., Guitard, F., Sessle, B. J., Lund, J. P. and Lavigne, G. J. Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal. *J Dent Res*, 2003, 82: 284-8.

Kato, T., Montplaisir, J. Y. and Lavigne, G. J. Experimentally induced arousals during sleep: a cross-modality matching paradigm. *J Sleep Res*, 2004, 13: 229-38.

Kato, T., Rompre, P., Montplaisir, J. Y., Sessle, B. J. and Lavigne, G. J. Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res*, 2001, 80: 1940-4.

Lavigne, G. J., Guitard, F., Rompre, P. H. and Montplaisir, J. Y. Variability in sleep bruxism activity over time. *J Sleep Res*, 2001a, 10: 237-44.

Lavigne, G. J., Manzini, C. and Kato, T. Sleep Bruxism. In: Kryger, M. H. R., T.; Dement, W.C.(Eds), *Principles & Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 946-959.

Lavigne, G. J., Rompre, P. H., Guitard, F., Sessle, B. J., Kato, T. and Montplaisir, J. Y. Lower number of K-complexes and K-alphas in sleep bruxism: a controlled quantitative study. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113: 686-93.

Lavigne, G. J., Rompre, P. H. and Montplaisir, J. Y. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res*, 1996, 75: 546-52.

Lavigne, G. J., Rompre, P. H., Poirier, G., Huard, H., Kato, T. and Montplaisir, J. Y. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. *J Dent Res*, 2001b, 80: 443-8.

Lovett, E. G. and Myklebust, J. B. Approximate minimum bias multichannel spectral estimation for heart rate variability. *Ann Biomed Eng*, 1997, 25: 509-20.

- Macaluso, G. M., Guerra, P., Di Giovanni, G., Boselli, M., Parrino, L. and Terzano, M. G. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res*, 1998, 77: 565-73.
- Merica, H. and Prilipko, O. The arousal system and its relation to the overall structure of NREM. *J Sleep Res*, 2002, A152-No.306.
- Monstad, P. and Guilleminault, C. Cardiovascular changes associated with spontaneous and evoked K-complexes. *Neurosci Lett*, 1999, 263: 211-213.
- Morgan, B. J., Crabtree, D. C., Puleo, D. S., Badr, M. S., Toiber, F. and Skatrud, J. B. Neurocirculatory consequence of abrupt change in sleep stage in humans. *J Appl Physiol*, 1996, 80: 1627-1636.
- Muzet, A. and Naitoh, P. Sommeil et bruit. *Confront Psychiat*, 1977, 15: 215-235.
- Niiyama, Y., Satoh, N., Kutsuzawa, O. and Hishikawa, Y. Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1996, 98: 394-400.
- Otzenberger, H., Simon, C., Gronfier, C. and Brandenberger, G. Temporal relationship between dynamic heart rate variability and electroencephalographic activity during sleep in man. *Neurosci Lett*, 1997, 229: 173-6.
- Reding, G. R., Zepelin, H., Robinson, J. E., Jr. and Zimmerman, S. O. Nocturnal teeth-grinding: All-night psychophysiological studies. *J Dent Res*, 1968, 47: 786-797.
- Rompré, P. H., Daigle-Landry, D., Guitard, F., Montplaisir, J. Y. and Lavigne, G. J. Sleep bruxism subgroups identification based on polygraphic recordings. *J Dent Res*, 2006, (submitted).
- Satoh, T. and Harada, Y. Electrophysiological study on tooth-grinding during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1973, 35: 267-75.

Sforza, E., Jouny, C. and Ibanez, V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111: 1611-9.

Sjoholm, T., Lehtinen, I. I. and Helenius, H. Masseter muscle activity in diagnosed sleep bruxists compared with non-symptomatic controls. *J Sleep Res*, 1995, 4: 48-55.

Somers, V. K., Dyken, M. E., Mark, A. L. and Abboud, F. M. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 1993, 328: 303-7.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, 93: 1043-65.

Terzano, G. M., Parrino, L., Rosa, A., Palomba, V. and Smerieri, A. CAP and arousals in the structural development of sleep: an integrative perspective. *Sleep Med*, 2002, 3: 221-229.

Terzano, M. G., Parrino, L., Boselli, M., Smerieri, A. and Spaggiari, M. C. CAP component and EEG synchronization in the first 3 sleep cycles. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111: 283-290.

Velly-Miguel, A. M., Montplaisir, J., Rompré, P. H., Lund, J. P. and Lavigne, G. J. Bruxism and other orofacial movements during sleep. *J Craniomand Dis Fac Oral Pain*, 1992, 6: 71-81.

Versace, F., Mozzato, M., De Min Tona, G., Cavallero, C. and Stegagno, L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol*, 2003, 63: 149-62.

Zucconi, M., Oldani, A., Ferini-Strambi, L. and Smirne, S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol*, 1995, 12: 147-54.

3.2 Deuxième article: *The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—on Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies*

N Huynh BSc^{1,2}; Gilles J. Lavigne DMD, PhD, FRC^{1,2}; PA Lanfranchi MD^{1,2}; Jacques Y. Montplaisir MD, PhD, CRCP(C)^{1,2}; J de Champlain MD, PhD, CRCP(C)^{1,3}

¹Facultés de médecine et de médecine dentaire, Université de Montréal, Québec, Canada; ²Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Québec, Canada; ³Institut de recherche clinique de Montréal, Québec, Canada

Référence : Huynh N, Lavigne GJ, Lanfranchi P, Montplaisir JY, de Champlain J. *The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—on Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies*. Sleep 2006; 29 (3): 307-316

Abstract

Study objective: To examine whether 2 sympatholytic medications decrease sleep bruxism and prevent the rise in sympathetic activity preceding the onset of sleep bruxism: propranolol, a nonselective adrenergic β -blocker, and clonidine, a selective α_2 -agonist.

Design: Experimental randomized controlled crossover studies with placebo and active treatments (propranolol 120 mg; clonidine 0.3 mg).

Setting: Hospital-based sleep research laboratory.

Patients: Twenty-five subjects with a history and diagnosis of SLEEP BRUXISM (11 men, 14 women; age range, 21 to 31 years).

Intervention: Polygraphic study

Measurements and Results: Polygraphic sleep laboratory recordings were done for 4 nights: the first night was habituation, the second, sleep bruxism diagnosis; and 3 and 4 were study nights. The sleep bruxism index was estimated using masseter muscle activity. Heart rate variability was estimated with spectral analysis of RR intervals. Sleep and sleep bruxism variables were not significantly influenced by propranolol. A reduction of the mean RR intervals and of the sympathetic dominance ($p < .05$) was seen. Under clonidine, duration of sleep stage 2 was prolonged, whereas REM sleep was suppressed in 14 or 16 subjects with sleep bruxism. The sleep bruxism index was reduced by 61% ($p < .05$). Under clonidine, a reduction in heart rate and sympathetic dominance was observed in stable sleep and in the minute preceding the onset of sleep bruxism ($p < .05$).

Conclusion: Although propranolol did not affect sleep bruxism, clonidine decreased sympathetic tone in the minute preceding the onset of sleep bruxism, thus reducing sleep bruxism by preventing the sequence of autonomic to motor activation of sleep bruxism. This further supports the role of sympathetic activity in the pathophysiology of sleep bruxism. Because morning hypotension was seen in 25% of patients, further dose-

dependant research is required to assess the safety of clonidine for the management of sleep bruxism.

Key Words: Sleep bruxism, autonomic nervous system, propranolol, clonidine, heart rate variability

According to the *International Classification of Sleep Disorders*,¹ sleep bruxism is a stereotypical mandibular movement characterized by tooth grinding or jaw clenching during sleep.² The incidence of sleep bruxism is higher in children and decreases with age: 14% to 20% in children younger than 11 years of age, 13% in young adults (18-29 years of age), and 3% in the older subjects (older than 60 years of age).² On average, 8% of the adult population reports sleep bruxism.³ Some of these patients suffer from jaw clenching during the day, headaches, jaw pains, difficulties chewing food, and abnormal tooth wear. The pathophysiology of sleep bruxism has not yet been fully explained.^{2,4}

Putative Pathophysiology

Historically, occlusion was thought to have a direct link to sleep bruxism, although no clear cause-and-effect relationship has yet been demonstrated. Correlations between sleep bruxism and psychological stress are often mentioned,⁵ and indirect biologic evidence supports this association. Studies measuring urinary adrenaline and norepinephrine concentrations in subjects with sleep bruxism have shown a correlation between adrenaline and sleep bruxism in both adults and children (6-8 years of age).^{6,7} Although this article explores the putative mechanisms involved in the pathophysiology of sleep bruxism, the influences of psychological components (ie, stress) are probably among other factors influencing sleep bruxism that were not investigated in the current study.

A potential role of dopamine in the pathophysiology of sleep bruxism has been also suggested, although the data available are not conclusive. A first positive observation came from a case study of a patient with Parkinson disease who was receiving levodopa therapy and started to grind his teeth.⁸ A more recent randomized double-blind crossover study in otherwise healthy subjects with sleep bruxism showed that levodopa modestly decreased the sleep bruxism index.⁹ However, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in which subjects were given bromocriptine, a dopamine D₂ receptor agonist, did not report that this medication had any influence on sleep bruxism motor activity.¹⁰

Recent evidence supports an association between sleep bruxism and sleep arousal. Transient short bursts of electroencephalographic alpha activity have been observed in the 20-second epochs containing the sleep bruxism episode along with a secondary rise in heart rate, suggesting that sleep bruxism follows a transient arousal.¹¹ The majority of sleep bruxism episodes (88%) are also seen in non-rapid eye movement (NREM) sleep during the sequence of transient arousals named the cyclic alternating pattern.¹² Almost 80% of sleep bruxism episodes have been reported to be associated with leg movements.¹² In this later study, heart rate was significantly higher during the sleep bruxism episode compared with the presleep bruxism period.¹² As previously reported, a sequence of events seems to be associated with each sleep bruxism episode: an electroencephalographic activation at minus 4 seconds, an increase in heart rate at minus 1 cardiac cycle, and swallowing frequently following the occurrence of sleep bruxism.^{13,14} Heart rate increments during sleep, an expression of increased sympathetic nervous system activity, have been suggested to induce an increase in cortical activity,^{15,16} to which sleep bruxism is secondary. Thus there appears to be a relationship between the autonomic nervous system and the occurrence of sleep bruxism. In support of this hypothesis, several authors have observed increased respiratory rates and a rise in heart rate prior to sleep bruxism episodes.^{11,12,17-19}

Moreover, 2 case studies have reported that propranolol, a β adrenergic receptor-blocking agent, decreased sleep bruxism in 1 healthy subject (sleep recording delay of 9 months) and was used to manage secondary tooth grinding associated with the use of neuroleptic medications in 2 patients.^{20,21}

Thus the purpose of this study is to examine whether 2 different cardioactive medications that reduce sympathetic nervous activity, first, may reduce the occurrence of sleep bruxism episodes, and, second, may prevent the sudden rise in autonomic sympathetic activity that precede the onset of sleep bruxism, as evaluated by the increase of heart rate sympathetic indexes provided by spectral analysis of heart rate variability (HRV). To our knowledge, the effects of propranolol, a nonselective adrenergic β -blocker, and of

clonidine, a selective α_2 -agonist, on sleep bruxism have never been studied in a double-blind and randomized cross-over study.

Methods

Population

Twenty-five healthy young adults (11 men, 14 women; mean age 24.4, range 21 to 31; ethnicity: 1 African-European, 1 Hispanic South-American, 23 Caucasians) were selected to participate in either study 1—propranolol (n=10)—or study 2—clonidine (n=16). One patient participated in both studies, separated in time by 6 months. The study population was selected from among a cohort of subjects who responded to advertising in various colleges and universities in the Montreal area (n = 163) between 2000 and 2004. Subjects were selected according to tooth-grinding history, a clinical examination, and 2 nights of sleep-laboratory recordings to rule out sleep disorders (eg, apnea, insomnia, periodic limb movements > 10%). A clinical examination was performed by 2 dentists to establish the following inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were age between 18 and 45 years old, report of grinding sound 3 or more times per week over a period of at least 6 months associated with hypertrophy of masseter muscles, and/or presence of tooth wear. The exclusion criteria were presence of other sleep disorders (ie, more than 10 periodic limb movements per hour of sleep, sleep apnea index of 5 or more per hour, insomnia with sleep latency > 20 minutes), use of any medication acting on the central nervous system or cardiac system, use of recreational drugs, and report of chronic pain or neurologic or psychiatric disorders. Subjects refrained from using any medication during the study, with the exception of contraceptive medication. All the selected subjects presented 4.1 to 10.5 episodes of sleep bruxism per hour of sleep and 2 or more grinding noises per night as described below during the polygraphic recordings of the baseline night. The advertising forms and the informed consent form signed by all subjects were accepted by the ethics committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. The subjects received

financial compensation for each night of their participation in these studies. No subject dropped out of either study.

Sample Size

At the recommendation of the hospital's ethics committee, a midpoint check of the principal outcome—the sleep bruxism index—was performed for both experimental studies because of the risk of type 1 errors due to a small sample size (n was planned for 15 sleep bruxism subjects). For study 1 with propranolol, since an analysis of the midpoint check showed no significant difference between placebo and medication nights, subject recruitment was halted at 10 subjects. The required sample size for study 1 would have been more than 100 subjects to see a significant difference between groups for a power of 0.8 (α .05). For study 2 with clonidine, since interim analysis of 12 subjects showed a decrease of the sleep bruxism index with medication, subject recruitment was halted at 16 subjects. With clonidine, the effect size calculated was 0.88, and the power of the study (with α = .05) was strong (0.90) with 16 subjects.

Data Recording and Scoring

Polygraphic recordings were made at the sleep laboratory of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Each subject spent at least 4 nights at the sleep laboratory: night 1 was for habituation and night 2 for sleep bruxism diagnosis, as described above; nights 3 and 4 were placebo or medication nights according to the randomized double-blind crossover design. In study 1, 10 subjects received an oral dose of long-acting propranolol (120 mg) at 7:00 PM so that the plasma dose peaked during the night. In study 2, 16 subjects received an oral dose of clonidine (0.3 mg) 1 hour before bedtime. Questionnaires assessing sleep quality, morning orofacial pain and tooth clenching, and grinding awareness were given the evening before and the morning after the sleep recording. Polygraphic recordings with surface electrodes included 2 bilateral electrooculograms, 2 electroencephalograms (C₃A₂, O₂A₁), an electrocardiogram, and electromyograms for the masseter, suprahyoid, temporalis, and anterior tibialis muscles. The electrocardiogram was first measured with

D₁, although later changed for D₂ for a clearer signal. All signals were recorded at a frequency of 256 Hz and digitalized at 128 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate, Montreal, Canada). The suprahyoid electromyogram signal was filtered with a low-frequency pass of 30, a high-frequency pass of 70, and a sensitivity of 1. The masseter and temporalis electromyogram signals were filtered with a low-frequency pass of 30, a high-frequency pass of 70, and a sensitivity of 5. Simultaneous video and audio recordings were made throughout all nights to confirm the specificity of orofacial activity in relation to sleep bruxism and tooth grinding, since several nonspecific orofacial activities are present during sleep.²²⁻²⁵

Data Analysis

Total sleep duration, sleep efficiency, sleep latency, microarousal index, number of arousals, total arousal time, and sleep-stage distribution were estimated using modified Rechtschaffen and Kales criteria²⁶ with 20-second instead of 30-second pages and American Sleep Disorders Association arousal criteria,²⁷ as seen in Table 1 and as used in previous publications.^{9,10,14,28,29}

The total number of sleep bruxism episodes, sleep bruxism index (episodes per hour), sleep-stage distribution of sleep bruxism, total number of bursts, and the burst index (bursts per hour) were estimated using validated research criteria as used in previous publications.^{12,14,22,28,30} Since study 2 with clonidine revealed a significant medication effect, intraindividual variability of the sleep bruxism index was analyzed. As previously reported, the mean variability of the sleep bruxism index over time is 25.3%.³¹ As a result, subjects with sleep bruxism are reported as responders when their sleep bruxism index decreases by more than 25% when comparing clonidine with the placebo night, while the others are reported as nonresponders.

The quantitative analysis of cardiac activity was performed in 2 different periods, both in the absence of any motor activity (eg, no body or oromandibular movements): (1) during 3 minutes of quiet sleep during stage 2, stages 3/4, and rapid eye movement (REM)

and (2) during the minute preceding an episode of sleep bruxism in stage 2 sleep, which was divided into 6 epochs of 10 seconds. The outcome variables derived from the electrocardiogram recordings were the mean RR intervals and the standard deviation of mean RR intervals. Spectral analysis using a surface electrocardiogram signal, a noninvasive method, is a widely used tool for estimating sympathetic and parasympathetic influences on the cardiovascular system. To estimate the cardiac autonomic tone, the HRV analysis was performed using a fast Fourier transform analysis on the electrocardiogram signal, with the spectral components of very low frequency (VLF) (less than 0.05Hz), low frequency (LF) (0.05-0.15Hz), and high frequency (HF) (0.15-0.4Hz).³² The HRV data are presented as both absolute and normalized data. Parasympathetic tone dominance is represented by the absolute and the normalized HF ($HF/(\text{total frequency}-VLF)*100$), while sympathovagal balance was evaluated by both ratios LF/HF and LF/(LF+HF) found in the literature.^{33,34} The 3 minutes of quiet sleep in either stage 2, stages 3/4, or REM sleep were analyzed with a Power Welch because the signal is estimated to be constant.³⁵ The HRV in the minute preceding a sleep bruxism episode is calculated with a smoothed pseudo Wigner-Ville, a time-frequency analysis.³⁶

The HRV of 2 subjects were not analyzed in study 1 with propranolol due to an excess of artifacts on the electrocardiogram derivation in D₁; the analysis of the HRV analysis for propranolol included 8 subjects with sleep bruxism. The HRV analyses in study 2 with clonidine were made with all 16 subjects with sleep bruxism, with 12 responders and 4 nonresponders. HRV analysis was made using customized MatLab applications (The MathWorks, Inc., Natick, Mass).

Statistical Analyses

The results are presented as means when the data distribution is normal, otherwise as medians. In the absence of normal distribution, the results were normalized with a logarithm 10 or root mean square. To compare the differences between groups, paired t tests and Wilcoxon signed rank tests were used for sleep and sleep bruxism variables

(Tables 1 and 2). Repeated-measures analyses of variance were performed for all autonomic cardiac variables within groups and for time (Tables 3 and 4, Figures 1 and 2). All statistical analyses were done with Systat (Systat Software, Inc., Point Richmond, Calif), and a p value of .05 or less was used for statistical significance.

Results

Sleep and Sleep Bruxism

Tables 1 and 2 show sleep characteristics and sleep bruxism distribution for both study 1 (propranolol) and study 2 (clonidine) during placebo and treatments. Propranolol had no significant influence on sleep. By contrast, clonidine appeared to prolong sleep stage 2 duration (20.4%, $p < .001$) and significantly affect REM sleep. For instance, REM sleep was completely suppressed in 14 of 16 subjects and significantly reduced in the 2 remaining subjects with some residual REM (0.2% with clonidine treatment versus 20.3% with placebo). No differences were observed for the microarousal index with either medication. Subjective reports of sleep quality from questionnaires did not differ between placebo and medication nights for study 1 or study 2.

Sleep bruxism episodes, sleep bruxism index, sleep bruxism distribution per sleep stage, total bursts, and burst index presented no significant difference between placebo and propranolol nights (Tables 1 and 2). Also subjective reports of sleep bruxism did not differ between placebo and propranolol nights. Conversely, clonidine decreased the total number of sleep bruxism episodes by 61.2%, the sleep bruxism index by 61.0% and the burst index by 73.2% for all subjects in comparison with placebo ($p < .02$, Tables 1 and 2). However, neither propranolol nor clonidine influenced subjective reports of sleep bruxism in the morning questionnaires.

Since 60% to 80% of sleep bruxism episodes occur during light sleep stages¹² and the duration of sleep stage 2 increased from 66.4% to 86.8% under the influence of clonidine, further analysis was made of sleep bruxism in sleep stage 2. The sleep bruxism

index in sleep stage 2 decreased from 5.4 (2.1-20.9) with the use of placebo to 2.2 (0.3-10.8) (median [min-max]) with the use of clonidine ($p < .01$).

Because individual night-to-night variability has previously assessed to be about 25% of the sleep bruxism index,³¹ further analyses were done in study 2 with clonidine to extract individual variability from the effects of this drug. As a result, 12 of 16 subjects were identified as responders based upon a 25% or greater reduction in the sleep bruxism index. A 66.7% reduction in the sleep bruxism index was observed in responders ($p < .00$) versus 44.6% increase in the sleep bruxism index in nonresponders ($p = .47$).

Cardiac Autonomic Nervous System Activity

Propranolol

Quantitative analysis of cardiac activity revealed that propranolol induced a slight but significant reduction in mean RR intervals (eg, 8.1% during sleep stage 2 and 13.4% in REM sleep; $p < .05$, Table 3). Spectral analysis of HRV revealed that propranolol reduced sympathetic dominance (LF/HF and LF/(LF+HF)) and increased parasympathetic tone over steady-state sleep stages 2 and REM ($p \leq .03$). However, no effects on RR and HRV over time were observed during the use of propranolol in the minute preceding sleep bruxism (Figure 1).

Clonidine

When all subjects treated with clonidine were taken into consideration, no statistical difference was noted in mean RR intervals or standard deviation of RR intervals during sleep stages 2 and 3/4 (Table 3). Spectral analysis of HRV revealed that sympathetic tone was significantly lower during sleep stage 2 with the use of clonidine only when calculated with the formula (LF/LF+HF) ($p < .02$). With all sleep stages combined, the sympathetic dominance (LF/HF) was lower with the use of clonidine ($p < .05$).

Cardiac data were then analyzed separately in the 2 groups of subjects, who were identified as responders and nonresponders based upon the effect of clonidine on the sleep bruxism index (Table 4). The mean RR during stage 2 sleep was significantly longer with the use of clonidine in responders ($p < .02$, Table 4) but not in nonresponders ($p = .09$). In addition, clonidine reduced the sympathetic tone (LF/HF $p = .10$; LF/(LF+HF) $p = .01$) and increased the parasympathetic tone ($p = .01$) in responders, but not in nonresponders ($p \leq .85$). The analysis of HRV in the minute preceding sleep bruxism revealed longer mean RR intervals, a stunted sympathetic tone (LF/HF, LF/(LF+HF)), and higher parasympathetic tone (nHF) with the use of clonidine in responders ($p < .04$, Figures 1 and 2).

Adverse Effects of the Medications

Blood pressure measures were performed at bedtime and upon awakening for subjects taking either placebo or clonidine. With the use of clonidine, 3 of the 16 subjects experienced prolonged symptomatic hypotension in the morning. In symptomatic subjects, the morning mean systolic and diastolic blood pressure with the use of medication were 20.1% and 24.9% lower than with the use of placebo, from 92 to 73 mm Hg and 71 to 53 mm Hg, respectively. The symptomatic hypotension persisted until noon and was reversed by ingesting salty liquids. In the 13 asymptomatic subjects, the mean systolic and diastolic blood pressures with the use of clonidine were reduced by 13.7% and 10.3%, compared with placebo, from 101 to 87 mm Hg and 71 to 63 mm Hg, respectively. It is important to point out that the subjects with symptomatic morning hypotension were not necessarily responders.

In the evening and morning questionnaires, no differences were observed during either placebo or medication nights for self-reports of teeth clenching and grinding awareness, pain, stress, and fatigue. However, in the morning questionnaires, mouth dryness was reported in study 2, for the clonidine night, moderate to important mouth dryness in 2 of 16 subjects for placebo nights, and in 7 of 16 subjects for clonidine nights. Interestingly, with the use of propranolol, none of the subjects reported such a complaint.

Discussion

The main findings of this study are, firstly, that clonidine, but not propranolol, significantly reduced sleep bruxism and, secondly, that while both medications reduced the overall cardiac sympathetic influence during sleep, only clonidine influenced sympathetic tone in the minute preceding the onset of a sleep bruxism episode.

Putative Mechanisms of Action in Relation to Sleep Bruxism

Propranolol, a nonselective lipophilic adrenergic β -blocker, is well known to lower blood pressure and heart rate and to assist in the management of some anxiety symptoms (eg, panic attack).³⁷ Our study shows that propranolol did not have any significant effect on sleep variables nor on sleep bruxism occurrence, compared with placebo. Furthermore, while being effective in decreasing heart rate and sympathetic dominance during overall sleep, propranolol did not affect the cardiac autonomic response preceding sleep bruxism.

Clonidine, a selective lipophilic α_2 -agonist, considerably reduced the incidence of sleep bruxism, when compared with the placebo night, although this was not observed in the subjective reports of sleep bruxism awareness. The absence of difference in reports of tooth-grinding self-awareness between placebo and clonidine nights is not surprising because subjects with sleep bruxism are usually unaware of grinding their teeth during sleep; this is generally the bed partner's main complaint of sleep disruption. A 0.3-mg dose of clonidine also significantly increased mean RR intervals for sleep stage 2 and stages 3/4, while reducing the sympathovagal balance ($LF/(LF+HF)$) and increasing the parasympathetic tone (nHF) in sleep stage 2. When examining the effect of clonidine on the sequence of events in the minute preceding a sleep bruxism episode, mean RR intervals were longer, and the sympathovagal balance (LF/HF , LF , and nLF) was lower in subjects who were responders to clonidine, ie those in whom a significant decrease in sleep bruxism was observed during the treatment. It appears therefore that by stunting the heart rate increase preceding a sleep bruxism episode, the onset of episodes of sleep bruxism is altered.

Several mechanisms could be potentially implicated in the different effect of the 2 medications used in reducing sleep bruxism. These include different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, a broader and more-potent sympathetic inhibitory effect of clonidine, and a direct effect of clonidine in modulating the muscle activity involved in sleep bruxism.

Clonidine might exert a more-potent sympathetic modulation than propranolol through several pathways. First, clonidine may alter the associated microarousal through the central nervous system. α_2 -Adrenergic receptors are located mainly in the brainstem, more precisely in the nucleus of the solitary tract, the locus coeruleus, vasomotor center, and the dorsal motor nucleus of the vagus nerve.^{38,39} It has been demonstrated that, in rats, clonidine decreases norepinephrine release from the prefrontal cortex, which may signify that it also has an impact on norepinephrine release from the locus coeruleus.⁴⁰

Second, clonidine also seems to activate the imidazoline 1 receptors in the central nervous system, more precisely in the rostral ventrolateral medulla.³⁸ This is known to inhibit sympathetic activity and to decrease blood pressure, heart rate, and norepinephrine plasma levels.^{13,38} Therefore, the imidazoline-mediated effect could be an additional pathway explaining the additional modulatory effect of clonidine compared with propranolol.

Third, a further mechanism could be the indirect effect of reduced norepinephrine on the dopaminergic pathways. The inhibition of noradrenergic neuronal activity in the locus coeruleus has been shown to decrease dopamine synthesis in the striatum and to regularize the firing rate, also explained as increased synaptic efficacy.⁴¹ Clonidine may also blunt stress-induced increases in dopaminergic neuronal activity in the medial prefrontal cortex.⁴²

Clonidine reduces norepinephrine release from the locus coeruleus, which could prevent orexin activation of sensory and motor neurons controlling jaw-elevator muscles involved in mastication.^{43,44} Finally, clonidine is also known to reduce the amplitude of the

masseteric jaw-closure reflex⁴⁵ and the digastric motoneural discharge, in the jaw-opening reflex, during intraoral stimulation.⁴⁶

Hence, because the noradrenergic neuronal pathway is an integrative part of a larger network of interconnecting pathways, it is probable that other systems will also be indirectly influenced. The effect of clonidine on sleep bruxism could then be related to a combination of some or all the mentioned factors.

Side Effects and Study Limitations

In our study, no specific side effects were reported following the use of propranolol. By contrast, 3 of the 16 subjects experienced prolonged symptomatic hypotension in the morning with the use of clonidine. In the morning questionnaires, 7 out of the 16 subjects who were taking clonidine reported a moderate to severe sensation of dry mouth during the night and upon awakening, whereas the same sensation was reported in only 2 subjects taking placebo ($p < .04$). As has been previously reported,^{47,48} clonidine completely suppressed (in 14 subjects) or significantly reduced (in 2 subjects) REM sleep.

Limitations of our study include, firstly, a small sample size. The small number of subjects for the study 1 with propranolol is due to the absence of sleep bruxism effects at the preliminary analysis requested by the ethics committee. As for study 2 with clonidine, the calculated effect size was 0.88, and the power of the study (with $\alpha = 0.05$) was strong (0.90) with 16 subjects.

A second limitation is the use of a single-dose design for 1 night, which might limit the interpretation of our results and their clinical implications. For instance, we can't exclude that a low bioavailability of propranolol could be implicated in the smaller capability of this drug to modulate the autonomic activity preceding sleep bruxism.

Conclusion

Only clonidine influenced sympathetic tone in the minute preceding the onset of a sleep bruxism episode while dramatically reducing the sleep bruxism index. This seems to indicate that, by modulating the sequence of cardiac-autonomic changes preceding the sleep bruxism, motor activation may prevent the occurrence of this motor activity and therefore further supports a potential implication of sympathetic nervous system in the genesis of sleep bruxism. Further studies, longitudinal and dose-dependent, are needed to determine whether a lower dose of clonidine, thus with a lower incidence and magnitude of adverse events, could still be effective in controlling sleep bruxism and, therefore, used as an alternative in sleep bruxism management.

Acknowledgements: The authors would like to thank Francine Guitard, Christiane Manzini, Pierre Rompré, Maryse Brousseau, Marie-Lou Landry, Pierre Rocque, Robert Leblanc, and the whole staff at the Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, for their technical support, as well as the CIHR and FRSQ for their financial support.

Table 1—Sleep and Sleep Bruxism Variables During Placebo and Medication Nights for Both Study 1 and Study 2.

	Placebo (n=10)	Study 1 Propranolol (n=10)	P value	Placebo (n=16)	Study 2 Clonidine (n=16)	P value
Sleep variables						
TST, min	429.1 (13.0)	412.0 (10.6)	0.16	459.8 (6.7)	462.7 (6.4)	0.73
Sleep efficiency, %	92.7 (2.3)	92.0 (2.4)	0.72	95.2 (0.9)	95.6 (0.5)†	0.69
Sleep latency, min	6.5 (3.3-17.3)	11.0 (5.0-74.7)	0.09	5.5 (0.7-18.3)	6.2 (1.0-49.7)	0.69
Microarousal Index, no./h	9.5 (1.8)	10.6 (2.2)	0.48	6.6 (0.7)	7.3 (0.8)	0.20
Total arousals, no.	24.2 (4.1)	26.3 (4.3)	0.41	29.9 (2.7)	29.3 (3.1)	0.83
Time, min	27.7 (9.0)	34.4 (11.0)	0.43	22.2 (74.3)	20.8 (2.4)	0.76
Sleep-Stage Distribution, %						
1	6.3 (1.1)	6.3 (0.9)	0.98	6.7 (0.6)	6.5 (0.6)	0.72
2	59.1 (2.5)	57.3 (1.8)	0.37	66.4 (1.3)	86.8 (1.6)	0.00
3	7.5 (0.9)	9.0 (0.9)	0.05	4.5 (0.9)	4.2 (0.7)	0.44
4	4.5 (1.7)	5.3 (1.2)	0.53	2.1 (0.8)	2.5 (1.2)	0.57
REM	22.6 (1.3)	22.1 (2.5)	0.77	20.3 (0.9)	0.2 (0.1)	0.00
SB Variables						
Total Orofacial Movements	77.0 (45.0- 112.0)	75.0 (63.0- 195.0)	0.31	75.5 (30.0- 189.0)	59.0 (19.0- 149.0)	0.09
Total Number of SB Episodes	40.0 (17.0- 63.0)	37.5 (13.0- 126.0)	0.65	42.5 (19.0- 113.0)	16.5 (2.0- 85.0)	0.02
SB Index, episodes/h	5.3 (2.5-9.0)	5.8 (2.2-18.1)	0.58	5.4 (2.3-15.5)	2.1 (0.3-11.8)	0.02
SB episodes per sleep-stage						
1	4.0 (1.0- 18.0)	4.0 (0.0-23.0)	1.00	5.0 (1.0-25.0)	1.5 (0.0-24.0)	0.03
2	26.5 (7.0- 53.0)	22.0 (8.0-109.0)	0.51	26.5 (12.0- 89.0)	14.5 (2.0- 76.0)	0.13
3/4	2.00 (0.52)	3.60 (0.86)	0.81	0.0 (0.0-7.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.39
REM	1.80 (0.59)	3.00 (0.88)	0.50	5.0 (0.0-12.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.00
Total bursts, no.	326.0 (87.0- 511.0)	270.0 (73.0- 943.0)	0.65	249.0 (121.0- 597.0)	72.0 (2.0- 522.0)	0.00
Burst Index, no./h	41.1 (13.0- 72.7)	39.7 (12.1- 135.1)	0.72	34.0 (14.9- 91.2)	9.1 (0.3-68.7)	0.01

Data are presented as mean (SEM) or median (min-max). SB refers to sleep bruxism; TST, total sleep time; REM, rapid eye movement.

Table 2—Sleep and Sleep Bruxism Variables During Placebo and Clonidine Nights for Both Responders and Nonresponders.

	Clonidine responders (SB index > 25%) vs. non-responders					
	Responders			Nonresponders		
	Placebo (n=12)	Clonidine (n=12)	P value	Placebo (n=4)	Clonidine (n=4)	P value
Sleep variables						
TST, min	459.5 (7.7)	461.3 (7.1)	0.83	460.8 (15.3)	467.0 (15.8)	0.81
Sleep efficiency, %	95.3 (1.0)	96.1 (0.5)	0.46	95.1 (2.0)	94.1 (1.1)	0.68
Sleep latency, min	4.7 (0.7-18.3)	6.0 (1.0-20.3)	0.48	10.2 (2.3-16.3)	6.7 (3.7-49.7)	0.59
Microarousal Index, no./h	7.2 (0.7)	7.5 (1.0)	0.72	4.6 (1.0)	7.0 (1.2)	0.00
Total arousals, no.	29.1 (2.2)	25.5 (2.4)	0.17	32.3 (9.8)	40.5 (8.3)	0.39
Time, min	17.2 (7.0-69.7)	16.0 (9.3-31.3)	0.69	17.9 (8.3-50.0)	32.7 (13.7-36.3)	0.47
Sleep-Stage Distribution, %						
1	6.9 (0.6)	6.4 (0.8)	0.48	6.1 (1.7)	6.7 (0.4)	0.68
2	65.9 (1.5)	85.9 (2.1)	0.00	67.8 (3.0)	89.3 (1.1)	0.01
3	5.0 (1.1)	4.4 (0.9)	0.29	3.2 (1.3)	3.6 (1.2)	0.62
4	2.6 (1.0)	3.1 (1.5)	0.57	0.5 (0.3)	0.4 (0.3)	0.72
REM	19.6 (0.9)	0.2 (0.2)	0.00	22.5 (2.1)	0.0 (0.0)	0.00
SB Variables						
Total Orofacial Movements	75.5 (30.0-189.0)	45.0 (19.0-149.0)	0.00	67.5 (42.0-92.0)	85.5 (65.0-140.0)	0.07
Total Number of SB Episodes	40.0 (19.0-113.0)	13.0 (2.0-42.0)	0.00	52.0 (31.0-65.0)	73.0 (34.0-85.0)	0.07
SB Index, episodes/h	5.1 (2.3-15.5)	1.7 (0.3-5.5)	0.00	6.5 (4.1-9.1)	9.4 (4.0-11.8)	0.47
SB episodes per sleep-stage						
1	3.5 (1.0-25.0)	1.0 (0.0-5.0)	0.01	10.5 (5.0-19.0)	9.5 (2.0-24.0)	1.00
2	26.5 (12.0-89.0)	12.0 (2.0-36.0)	0.00	31.0 (20.0-48.0)	58.5 (30.0-76.0)	0.07
3/4	0.0 (0.0-7.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.24	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.65
REM	4.0 (0.0-11.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.00	5.5 (1.0-12.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.07
Total bursts, no.	211.0 (121.0-597.0)	54.0 (2.0-217.0)	0.00	391.5 (247.0-512.0)	436.0 (195.0-522.0)	0.72
Burst Index, no./h	27.2 (14.9-91.2)	7.0 (0.3-27.7)	0.00	48.4 (33.0-72.6)	57.9 (23.1-68.7)	1.00

Table 3—Heart Rate Variability During 3-Minute Sections in the Absence of Any Motor Activity of Both Studies During Placebo and Medication Nights

	Study 1 (n = 8)			Study 2 Overall (n = 16)		
	Placebo (n=8)	Propranolol	P value	Placebo (n=12)	Clonidine	P value
Mean RR intervals during sleep stage						
2	1.04 (0.07)	1.13 (0.07)	0.01	1.05 (0.04)	1.08 (0.04)	0.39
3/4	0.99 (0.06)	1.10 (0.08)	0.01	0.94 (0.07)	1.00 (0.05)	0.34
REM	0.99 (0.06)	1.07 (0.07)	0.03	1.00 (0.04)		
SD_{RR} during sleep stage						
2	0.06 (0.04-0.12)	0.06 (0.05-0.15)	0.21	0.07 (0.01)	0.07 (0.01)	0.81
3/4	0.04 (0.03-0.08)	0.05 (0.03-0.12)	0.02	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	0.80
REM	0.08 (0.04-0.12)	0.09 (0.06-0.17)	0.04	0.09 (0.01)		
VLF during sleep stage						
2	0.25 (0.03-0.12)	0.32 (0.13-1.06)	0.21	0.24 (0.03)	0.24 (0.04)	0.94
3/4	0.09 (0.03-0.19)	0.10 (0.06-0.60)	0.01	0.09 (0.02)	0.10 (0.03)	0.61
REM	0.44 (0.18-0.76)	0.35 (0.26-1.76)	0.24	0.47 (0.11)		
LF during sleep stage						
2	0.23 (0.10-1.43)	0.46 (0.14-1.56)	0.28	0.37 (0.08)	0.28 (0.05)	0.15
3/4	0.10 (0.05-0.43)	0.08 (0.06-0.80)	0.14	0.18 (0.01)	0.12 (0.04)	0.57
REM	0.51 (0.15-0.84)	0.41 (0.27-1.61)	0.24	0.61 (0.13)		
HF, during sleep stage						
2	0.25 (0.11-0.87)	0.29 (0.20-1.27)	0.09	0.48 (0.11)	0.55 (0.14)	0.24
3/4	0.13 (0.06-0.56)	0.16 (0.06-0.99)	0.17	0.17 (0.09)	0.18 (0.06)	0.74
REM	0.31 (0.04-0.82)	0.34 (0.16-1.52)	0.10	0.67 (0.26)		
LF/HF during sleep stage						
2	1.27 (0.21)	1.06 (0.17)	0.02	1.31 (0.26)	1.02 (0.18)	0.13
3/4	0.79 (0.12)	0.85 (0.14)	0.52	1.63 (0.43)	1.00 (0.23)	0.09
REM	2.34 (0.44)	1.68 (0.25)	0.03	2.67 (0.85)		
LF/(LF+HF) during sleep stage						
2	0.50 (0.04)	0.46 (0.04)	0.03	0.46 (0.05)	0.41 (0.05)	0.02
3/4	0.41 (0.05)	0.42 (0.04)	0.70	0.52 (0.08)	0.44 (0.06)	0.50
REM	0.64 (0.03)	0.58 (0.03)	0.00	0.58 (0.05)		
Normalized LF during sleep stage						
2	49.80 (4.41)	45.90 (3.89)	0.03	46.41 (4.81)	41.38 (4.50)	0.02
3/4	40.73 (4.69)	41.73 (4.24)	0.69	51.99 (8.06)	44.07 (6.32)	0.50
REM	63.69 (3.48)	57.50 (3.33)	0.00	58.13 (5.03)		
Normalized HF during sleep stage						
2	50.20 (4.41)	54.10 (3.89)	0.03	53.60 (4.81)	58.62 (4.50)	0.02
3/4	59.27 (4.69)	58.27 (4.24)	0.69	48.01 (8.06)	55.93 (6.32)	0.50
REM	36.31 (3.48)	42.50 (3.33)	0.00	41.88 (5.03)		

Data presented as mean (SEM) or median (min-max). SB refers to sleep bruxism; REM, rapid eye movement; VLF, very low frequency; HF, high frequency; LF, low frequency.

Table 4—Heart Rate Variability During 3-Minute Sections in the Absence of Any Motor Activity During Placebo and Clonidine Nights for Responders and Nonresponders.

	Clonidine responders (SB index > 25%) vs nonresponders					
	Clonidine Responders (n = 12)			Nonresponders (n = 4)		
	Placebo	Clonidine	P value	Placebo	Clonidine	P value
Mean RR intervals during sleep stage						
2	1.00 (0.04)	1.10 (0.04)	0.00	1.19 (0.08)	1.02 (0.10)	0.09
3/4	0.90 (0.06)	0.98 (0.07)	0.02		1.06 (0.06)	
REM	0.94 (0.04)			1.15 (0.08)		
SD_{RR} during sleep stage						
2	0.07 (0.01)	0.07 (0.01)	0.66	0.08 (0.01)	0.07 (0.02)	0.51
3/4	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	0.97		0.06 (0.00)	
REM	0.07 (0.01)			0.13 (0.03)		
VLF during sleep stage						
2	0.23 (0.04)	0.26 (0.04)	0.53	0.26 (0.05)	0.21 (0.11)	0.60
3/4	0.09 (0.03)	0.11 (0.04)	0.61		0.07 (0.01)	
REM	0.38 (0.08)			0.74 (0.37)		
LF during sleep stage						
2	0.25 (0.09-1.47)	0.22 (0.07-0.77)	0.12	0.43 (0.13-0.53)	0.31 (0.01-0.62)	1.00
3/4	0.09 (0.03-0.66)	0.09 (0.03-0.34)	0.25		0.09 (0.05-0.14)	
REM	0.33 (0.1-1.25)			0.84 (0.50-1.99)		
HF, during sleep stage						
2	0.21 (0.04-1.24)	0.39 (0.05-1.65)	0.43	0.41 (0.35-1.44)	0.57 (0.01-1.93)	0.47
3/4	0.06 (0.04-0.29)	0.06 (0.03-0.33)	0.75		0.40 (0.37-0.42)	0.32
REM	0.22 (0.02-1.35)			0.74 (0.45-4.33)		
LF/HF during sleep stage						
2	1.46 (0.32)	1.06 (0.20)	0.10	0.85 (0.32)	0.90 (0.40)	0.81
3/4	1.86 (0.43)	1.26 (0.21)	0.08		0.23 (0.09)	
REM	3.15 (1.10)			1.22 (0.43)		
LF/(LF+HF) during sleep stage						
2	0.49 (0.06)	0.43 (0.05)	0.01	0.38 (0.10)	0.37 (0.10)	0.85
3/4	0.57 (0.07)	0.53 (0.03)	0.43		0.18 (0.06)	
REM	0.62 (0.06)			0.47 (0.09)		
Normalized LF during sleep stage						
2	49.21 (5.55)	42.74 (5.27)	0.01	38.00 (9.65)	37.29 (9.61)	0.85
3/4	57.14 (7.34)	52.76 (3.45)	0.45		18.00 (5.81)	
REM	61.79 (5.84)			47.13 (8.79)		
Normalized HF during sleep stage						
2	50.79 (5.55)	57.26 (5.27)	0.01	62.00 (9.65)	62.71 (9.61)	0.85
3/4	42.86 (7.34)	47.24 (3.45)	0.45		82.00 (5.81)	
REM	38.21 (5.84)			52.87 (8.79)		

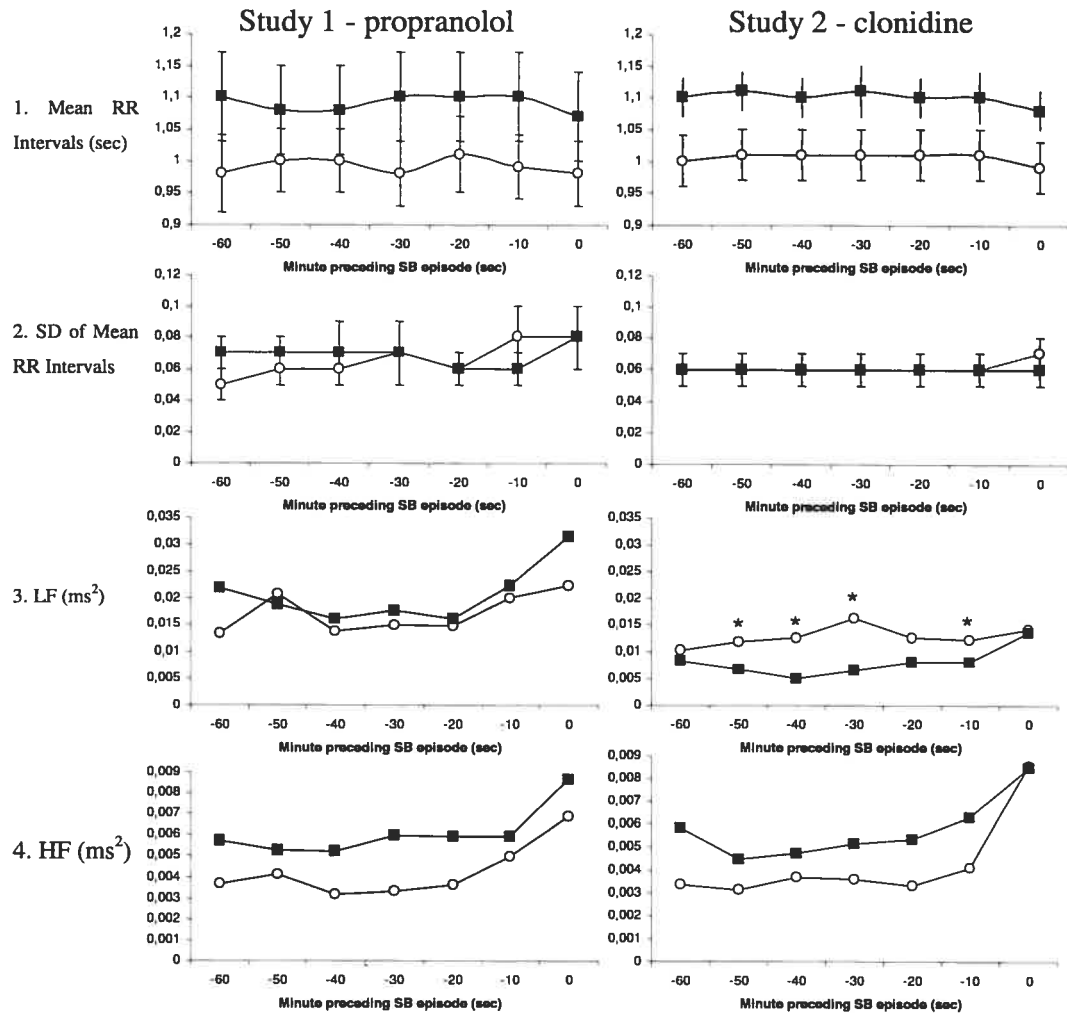


Figure 1. Comparison of absolute cardiac variables (in absence of motor activity) of both studies for placebo (O) and medication (■) nights during the minute preceding the onset of SB episodes (t = 0 sec) in sleep stage 2 only. Means \pm SEM are shown for mean RR intervals and SD of mean RR intervals since the data distribution is normal. Medians are shown for LF and HF since data distribution is not normal. [* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$].

For study 1 with propranolol (n = 8) no significant differences were observed between placebo and medication nights for mean RR intervals, standard deviation (SD) of mean RR intervals, low frequency (LF) and high frequency (HF).

For study 2 with clonidine (responders only, n = 12) longer mean RR intervals and lower LF were observed with clonidine for the whole minute before SB onset ($p \leq 0.05$).

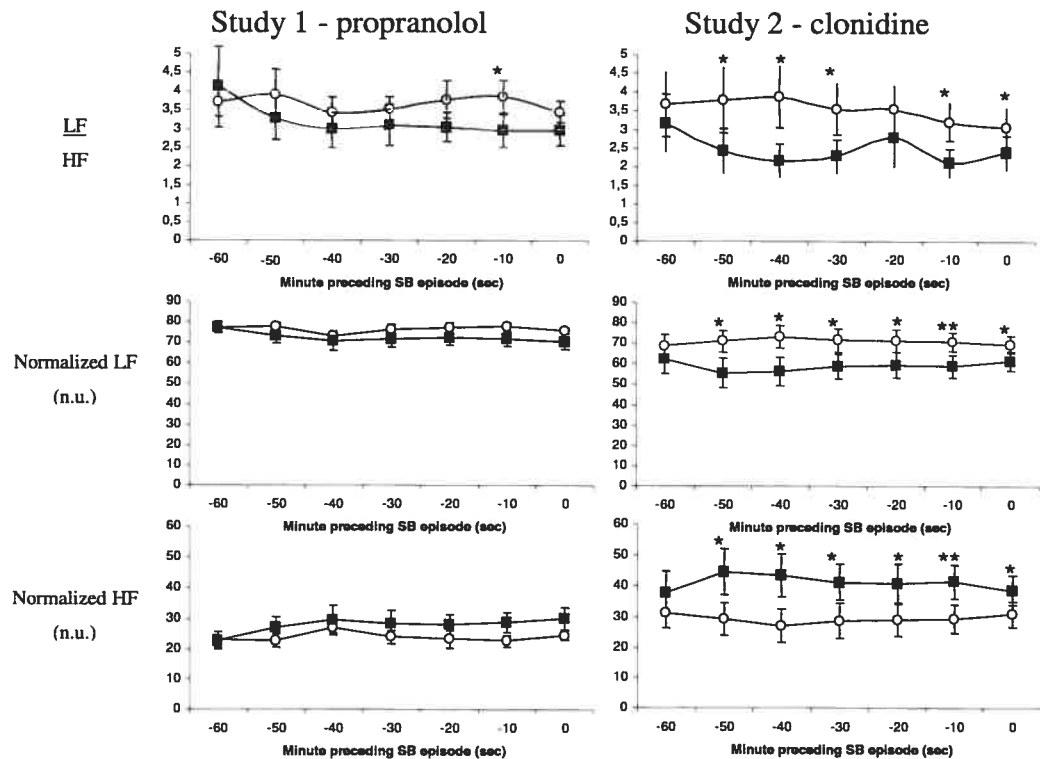


Figure 2. Comparison of normalized cardiac variables (in absence of motor activity) of both studies for placebo (○) and medication (■) nights during the minute preceding the onset of SB episodes ($t = 0$ sec) in sleep stage 2 only. Means \pm SEM are shown for mean RR intervals and SD of mean RR intervals since the data distribution is normal. Medians are shown for LF and HF since data distribution is not normal. [$* p \leq 0.05$; $** p \leq 0.01$; $*** p \leq 0.001$].

For study 1 with propranolol ($n = 8$) no significant differences were observed between placebo and medication nights for cardiac sympathetic tone (LF/HF, LF/(LF+HF)) and for cardiac parasympathetic tone (nHF).

For study 2 with clonidine (responders only, $n = 12$), lower cardiac sympathetic tone (LF/HF, nLF) and higher cardiac parasympathetic tone (nHF) were observed with clonidine for the whole minute before SB onset ($p \leq 0.01$).

References

1. Lavigne G. Sleep related bruxism. In: Sateia MJ, ed. *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005:189-92.
2. Lavigne GJ, Manzini C, Kato T. Sleep bruxism. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2005:946-59.
3. Lavigne GJ, Montplaisir J. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-43.
4. Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle B. J. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:30-46.
5. Kato T, Dal-Fabbro C, Lavigne GJ. Current knowledge on awake and sleep bruxism: overview. *Alpha Omegan* 2003;96:24-32.
6. Clark GT, Beemsterboer PL, Rugh JD. Nocturnal masseter muscle activity and the symptoms of masticatory dysfunction. *J Oral Rehab* 1981;8:279-86.
7. Vanderas AP, Menenakou M, Kouimtzis T, Papagiannoulis L. Urinary catecholamine levels and bruxism in children. *J Oral Rehabil* 1999;26:103-10.
8. Magee KR. Bruxism related to levodopa therapy. *J Am Dent Ass* 1970;214:147.
9. Lobbezoo F, Lavigne GJ, Tanguay R, Montplaisir JY. The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial. *Mov Disord* 1997;12:73-8.
10. Lavigne G. J, Soucy J. P, Lobbezoo F, Manzini C, Blanchet PJ, Montplaisir JY. Double-blind, crossover, placebo-controlled trial of bromocriptine in patients with sleep bruxism. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:145-9.

11. Bader GG, Kampe T, Tagdae T, Karlsson S, Blomqvist M. Descriptive physiological data on a sleep bruxism population. *Sleep* 1997;20:982-90.
12. Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano M. G. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res* 1998;77:565-73.
13. Kato T, Rompre P, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ. Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res* 2001;80:1940-4.
14. Miyawaki S, Lavigne GJ, Pierre M, Guitard F, Montplaisir JY, Kato T. Association between sleep bruxism, swallowing-related laryngeal movement, and sleep positions. *Sleep* 2003;26:461-5.
15. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:390-6.
16. Bonnet MH, Arand DL. Impact of activity and arousal upon spectral EEG parameters. *Physiol Behav* 2001;74:291-8.
17. Okeson JP, Phillips B. A, Berry DT, Baldwin R. M. Nocturnal bruxing events: a report of normative data and cardiovascular response. *J Oral Rehabil* 1994;21:623-30.
18. Satoh T, Harada Y. Electrophysiological study on tooth-grinding during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;35:267-75.
19. Tani K, Yoshii N, Yoshino I, Kobayashi E. Electroencephalographic study of parasomnia: sleep-talking, enuresis and bruxism. *Physiol Behav* 1966;1:241-3.
20. Amir I, Hermesh H, Gavish A. Bruxism secondary to antipsychotic drug exposure: a positive response to propranolol. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:86-9.
21. Sjöholm T, Lehtinen I, Piha SJ. The effect of propranolol on sleep bruxism: hypothetical considerations based on a case study. *Clin Auton Res* 1996;6:37-40.

22. Lavigne GJ, Rompré PH, Montplaisir J. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res* 1996;75:546-52.
23. Velly-Miguel AM, Montplaisir J, Rompré PH, Lund JP, Lavigne GJ. Bruxism and other orofacial movements during sleep. *J Craniomand Dis Fac Oral Pain* 1992;6:71-81.
24. Kato T, Thie N, Montplaisir J, Lavigne GJ. Bruxism and orofacial movements during sleep. In: Attanasio R, Bailey DR, eds. *Dent Clin North Am*. Philadelphia: Saunders; 2001:657-84.
25. Kato T, Montplaisir J, Rompré PH, Lavigne GJ. Sequence of EEG and cardiac activation in relation to sleep bruxism: a controlled study. *J Dent Res* 2001;80:697.
26. Rechtschaffen A, Kales A, eds. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA; 1968.
27. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-84.
28. Dube C, Rompre PH, Manzini C, Guitard F, de Grandmont P, Lavigne GJ. Quantitative polygraphic controlled study on efficacy and safety of oral splint devices in tooth-grinding subjects. *J Dent Res* 2004;83:398-403.
29. Lobbezoo F, Lavigne GJ, Gosselin A, Montplaisir J. Acute administration of L-dopa in sleep bruxism: a polysomnographic study with a double-blind crossover design. *Sleep Res* 1995;24A:132.
30. Lavigne G. J, Rompré P. H, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir J. Y. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. *J Dent Res* 2001;80:443-8.

31. Lavigne GJ, Guitard F, Rompré PH, Montplaisir JY. Variability in sleep bruxism activity over time. *J Sleep Res* 2001;10:237-44.
32. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999;22:1067-71.
33. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
34. Brandenberger G, Ehrhart J, Piquard F, Simon C. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep. *Clin Neurophysiol* 2001;112:992-6.
35. Lovett E. G, Myklebust J. B. Approximate minimum bias multichannel spectral estimation for heart rate variability. *Ann Biomed Eng* 1997;25:509-20.
36. Kettunen J, Keltikangas-Jarvinen L. Intraindividual analysis of instantaneous heart rate variability. *Psychophysiology* 2001;38:659-68.
37. Suzman M. M. Propranolol in the treatment of anxiety. *Postgrad Med J* 1976;52(Suppl 4):168-74.
38. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2002;93:1-35.
39. van Zwieten, Timmermans PB, eds. The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of blood pressure and in the mediation of the anti-hypertensive effects of drugs, in central blood pressure regulation: the role of alpha 2-receptor stimulation. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1983.
40. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesth Analg* 2002;94:1201-6.

41. Grenhoff J, Svensson TH. Clonidine regularizes substantia nigra dopamine cell firing. *Life Sci* 1988;42:2003-9.
42. Morrow BA, George TP, Roth RH. Noradrenergic alpha-2 agonists have anxiolytic-like actions on stress-related behavior and mesoprefrontal dopamine biochemistry. *Brain Res* 2004;1027:173-8.
43. Walling SG, Nutt DJ, Lalties MD, Harley CW. Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004;24:7421-6.
44. Zhang J, Luo P. Orexin B immunoreactive fibers and terminals innervate the sensory and motor neurons of jaw-elevator muscles in the rat. *Synapse* 2002;44:106-110.
45. Morilak DA, Jacobs BL. Noradrenergic modulation of sensorimotor processes in intact rats: the masseteric reflex as a model system. *J Neurosci* 1985;5:1300-6.
46. Katakura N, Chandler SH. Iontophoretic analysis of the pharmacologic mechanisms responsible for initiation and modulation of trigeminal motoneuronal discharge evoked by intra-oral afferent stimulation. *Brain Res* 1991;549:66-77.
47. Autret A, Minz M, Beillevaire T, Cathala H. P, Schmitt H. Effect of clonidine on sleep patterns in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:319-22.
48. Gentili A, Godschalk M. F, Gheorghiu D, Nelson K, Julius D. A, Mulligan T. Effect of clonidine and yohimbine on sleep in healthy men: a double-blind, randomized, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:463-5.

Chapitre 4 : Discussion générale

L'étiologie du bruxisme n'est pas encore complètement élucidée, c'est pourquoi il existe plusieurs pistes de recherche possibles dont le rôle du système nerveux autonome [3, 6]. L'objectif principal de cette thèse est donc d'évaluer et de mettre en évidence le rôle du système nerveux autonome dans la physiopathologie du bruxisme du sommeil, ouvrant ainsi la voie des nouvelles possibilités thérapeutiques.

4.1 Bruxisme et sommeil

Dans la première étude (voir Chapitre 3.1), les bruxeurs possèdent une qualité et une architecture de sommeil similaires aux sujets témoins. Dans la deuxième étude, même les bruxeurs sous le propranolol et la clonidine ont des paramètres de sommeil normal, tels que la durée totale du sommeil, l'efficacité du sommeil (92-96%) ou l'index des micro-éveils (voir Chapitre 3.2). Ces résultats confirment effectivement que les bruxeurs ont un sommeil normal, tel que décrit dans la littérature [2, 5, 111].

L'activité à ondes lentes, indicateur de la profondeur et de l'intensité du sommeil lent [13, 112], est une autre méthode quantitative pour évaluer la qualité du sommeil. Cette méthode n'a pas encore été utilisée chez les bruxeurs. Dans la première étude (Chapitre 3.1), l'activité à ondes lentes présente une distribution normale selon les stades et les cycles du sommeil, c'est-à-dire qu'elle augmente lorsque le sommeil s'approfondit et diminue lorsque le sommeil s'allège ou pendant le sommeil paradoxal [14]. Également, aucune différence n'a été observée entre les bruxeurs et les sujets témoins. Cependant, la corrélation entre le bruxisme et l'activité à ondes lentes chez les bruxeurs modérés à élevés démontre une baisse significative de l'activité à ondes lentes pendant 28 minutes suivant le début de l'épisode. Ainsi, la bonne qualité du sommeil des bruxeurs serait caractérisée par une meilleure capacité des mécanismes compensatoires à maintenir un sommeil récupérateur [113, 114].

Les changements de stade du sommeil, associés à plus de la moitié des épisodes de bruxisme, sont passagers et reviennent souvent au stade du sommeil initial. Ceci était

semblable lors des épisodes en grappes (en anglais : clusters, voir Chapitre 3.1). Toutefois, un nombre élevé d'épisodes de bruxisme ne semble pas affecter le sommeil des bruxeurs. Plus spécifiquement, ces résultats suggèrent que la concentration des épisodes survenant pendant la transition (où il y a une augmentation d'activité EEG désynchronisée) entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal serait due à une plus grande réponse de l'activité oromotrice aux micro-éveils chez les bruxeurs [115].

4.2 Bruxisme du sommeil et micro-éveils

Dans la première étude, la forte corrélation positive entre l'index de bruxisme du sommeil et l'index des micro-éveils, soutient les observations que la majorité des épisodes de bruxisme sont secondaires aux micro-éveils [5, 6]. Dans la deuxième étude, soulignons que le propranolol et la clonidine n'ont pas eu d'effets sur l'index des micro-éveils en comparaison avec le placebo, quoique la clonidine ait supprimé l'incidence de bruxisme de 61% (voir Chapitre 3.2). En réponse à la première hypothèse, les épisodes de bruxisme sont distribués de façon secondaire aux micro-éveils.

Les mécanismes d'activation corticale EEG pendant le sommeil démontrent la présence d'une hiérarchie des activations corticales EEG, soit sous-corticales ou corticales [26]. L'activation sous-corticale d'EEG, comme les complexes K, est associée à une tachycardie et une activation sympathique en absence de désynchronisation des ondes EEG [26]. Ce tonus sympathique serait possiblement causé par une diminution du tonus parasympathique, observée pendant les premières secondes d'un micro-éveil [116]. Ces activations sous-corticales d'EEG seraient la forme primaire de la réponse d'éveil chez les humains [26]. En effet, les neurones du tronc cérébral ont un seuil d'activation EEG plus bas [117], c'est-à-dire qu'ils sont activés par un stimulus plus faible que celui qui est nécessaire pour déclencher une activation corticale. Lorsque cette activité neuronale sous-corticale monte vers les régions corticales, elle provoque l'activation corticale d'EEG (par exemple, les micro-éveils et les phases d'activation transitoires). Généralement, les régions cérébrales rostrales ont un seuil plus élevé d'activation d'EEG. Les activations corticales

d'EEG sont précédées par une tachycardie et associées à une augmentation d'activité sympathique des muscles et à une désynchronisation de l'activité d'EEG [26, 116].

Une hypothèse explicative de l'association du bruxisme avec les micro-éveils serait que les bruxeurs auraient un seuil d'activation corticale moins élevé que chez les sujets témoins. Ceci aurait comme conséquence une incidence plus élevée d'éveil cortical dont les épisodes de bruxisme seraient une manifestation secondaire. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi on remarque deux fois moins de complexes K pendant le stade 2 chez les bruxeurs que chez les sujets témoins [2]. Cependant, soulignons qu'une étude expérimentale a montré qu'il n'y a pas de différence significative du seuil d'éveil pour les stimuli externes entre les bruxeurs et les sujets témoins [115].

4.3 Bruxisme du sommeil et balance sympatho-vagale

Dans plusieurs études, le bruxisme du sommeil semble être associé à une augmentation de la fréquence cardiaque, témoignant d'une augmentation du tonus du système nerveux sympathique [3, 6]. Cependant, il n'y pas de consensus si cette hyperactivité sympathique est basale ou seulement associée aux épisodes de bruxisme du sommeil. Dans la première étude, la fréquence cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque sont tous deux normales, en comparaison avec le groupe témoin et la littérature. La dominance sympathique globale des bruxeurs suit également un modèle semblable à celui du groupe témoin dans une étude précédente [118]. Ainsi, les jeunes bruxeurs sains ne présentent pas nécessairement une hyperactivité sympathique basale pendant le sommeil (deuxième hypothèse), ce qui n'exclut pas la possibilité qu'il soit présent chez les bruxeurs âgés.

Dans la première étude, aucune différence significative a été observée entre les hommes et les femmes, ni pour l'index de micro-éveils, ni pour l'index de bruxisme du sommeil. De plus, les dominances sympathique et parasympathique sont similaires entre les hommes et les femmes, chez les bruxeurs (voir Chapitre 3.1). Cependant, le groupe témoin

démontre une tendance vers une activité sympathique plus élevée et une activité parasympathique inférieure chez les hommes par rapport aux femmes. Cette différence dans l'activité du système nerveux autonome a été décrite précédemment dans la littérature [82, 119]. Cette absence de différence de tonus sympathique et parasympathique entre les sexes chez les bruxeurs, mérite d'être investiguée plus en détail. Il serait intéressant de vérifier si les femmes bruxeuses ont un niveau d'activité du système nerveux autonome similaire à celui des hommes. Soulignons que les femmes bruxeuses, jeunes et en santé, ont un tonus sympathique et parasympathique qui reste à l'intérieur de l'intervalle normal. Il serait aussi intéressant de voir si ces femmes, continuent à démontrer cette même tendance en vieillissant, ce qui pourrait accroître leurs risques de développer certaines maladies cardiovasculaires.

Dans la première étude, les pics d'index de bruxisme du sommeil semblent être associés à une augmentation de la dominance sympathique et à une diminution de l'activité parasympathique (deuxième hypothèse). Ces observations sont similaires à celles rapportées entre l'activité autonome et les micro-éveils [25]. Il a d'ailleurs été suggéré que l'activité du système nerveux autonome et le seuil d'activation corticale fluctuent selon les cycles du sommeil [14, 25, 120, 121]. Selon nos résultats et tel que mentionné précédemment, la fréquence des épisodes du bruxisme était plus basse pendant le premier cycle du sommeil que dans les cycles subséquents [111]. Ainsi, la fluctuation de la balance sympatho-vagale pendant le sommeil n'est pas exclusivement associée aux épisodes de bruxisme.

L'augmentation de l'activité sympathique cardiovasculaire en association avec les micro-éveils est un effet prolongé [116]. Dans la première étude, près de 76% des épisodes de bruxisme sont présents en grappes, c'est-à-dire séparés de moins de 100 secondes. Il est donc possible qu'une succession de micro-éveils provoque une accumulation d'activité sympathique cardiovasculaire [116], facilitant ainsi l'apparition en grappes des épisodes de bruxisme du sommeil et vice-versa.

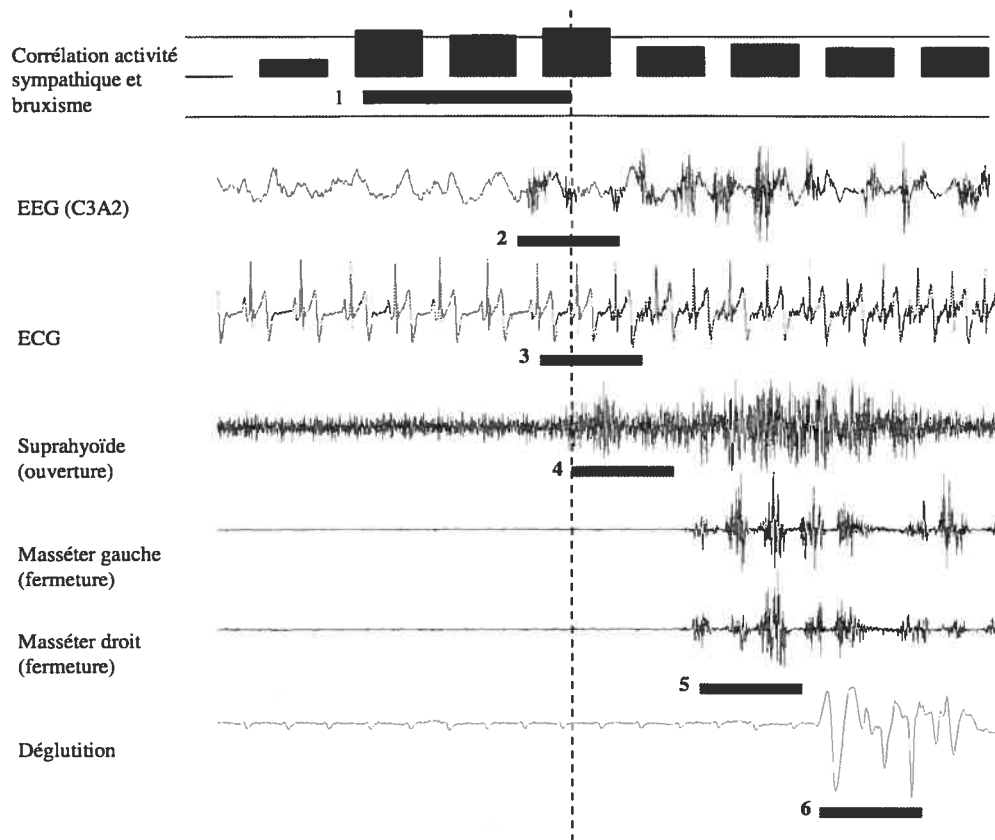


Figure 7 Nouvelle séquence d'évènements associés à un épisode de bruxisme.

(1) Augmentation de l'activité sympathique; (2) augmentation de l'activité corticale; (3) augmentation de la fréquence cardiaque; (4) et (5) activation des muscles de la mastication; et (6) déglutition.

Dans la première étude, une augmentation de la dominance sympathique précède les épisodes de bruxisme de 8 minutes (voir Figure 7). Dans la deuxième étude, la balance sympatho-vagale a donc été modulée avec deux médicaments sympatholytiques, le propranolol et la clonidine, mais dont les mécanismes d'action sont différents (voir Chapitre 3.2). Pendant le sommeil, seule la clonidine a diminué l'activité sympathique dans la minute précédant le début d'un épisode de bruxisme du sommeil, bien que tous les deux médicaments aient réduit l'activité sympathique cardiaque globale (troisième hypothèse). Il semble donc qu'en modifiant la séquence des évènements conduisant au bruxisme, la

clonidine ait réduit de manière significative la fréquence de bruxisme (61%). Ces résultats soutiennent donc l'hypothèse d'une implication potentielle du système nerveux sympathique dans la genèse du bruxisme du sommeil. D'autres études longitudinales avec des doses multiples sont nécessaires pour déterminer si l'administration quotidienne d'une dose inférieure de clonidine, avec un risque moindre d'effets secondaires, pourrait aussi être efficace comme traitement pour le bruxisme du sommeil.

4.4 Mécanismes d'action putatifs des médicaments

À notre connaissance, le propranolol et la clonidine ont été étudiés dans le bruxisme du sommeil dans une étude randomisée, contrôlée et en chassé-croisé pour la première fois dans cette thèse (voir Chapitre 3.2). Plusieurs mécanismes potentiels pourraient être impliqués dans les différents effets sur le bruxisme du sommeil de ces deux médicaments. Ceux-ci incluent les différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, un effet d'inhibition sympathique par la clonidine plus généralisé et plus fort, et enfin, un effet direct de la clonidine sur la modulation de l'activité musculaire impliquée dans le bruxisme du sommeil.

La clonidine, un agoniste α_2 sélectif lipophile, pourrait exercer une modulation sympathique plus importante que le propranolol par plusieurs voies. D'abord, la clonidine peut modifier les micro-éveils associés par le système nerveux central. Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont principalement situés dans tronc cérébral, plus précisément dans le noyau solitaire, le locus coeruleus, le centre vaso-moteur et le noyau moteur dorsal du nerf vague [98, 122]. On a démontré, chez les rats, que la clonidine a diminué la libération de norépinephrine du cortex préfrontal, ainsi qu'au niveau du locus coeruleus [123].

En second lieu, la clonidine semble également activer les récepteurs de l'imidazoline 1 dans le système nerveux central, plus précisément dans la médulla ventrolatérale rostrale [122]. Il a été démontré que ce mécanisme a pour effet d'inhiber l'activité sympathique. Ce faisant, la pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que les niveaux plasmatiques de

norépinephrine sont diminués [6, 122]. Par conséquent, l'effet modulé par l'imidazoline 1 pourrait être une voie additionnelle expliquant l'effet plus marqué de la clonidine puisque le propranolol n'agit pas par cette voie.

Troisièmement, un autre mécanisme possible pourrait être l'effet indirect d'une réduction de norépinephrine plasmatique sur l'activité dopaminergique. En effet, il a été démontré que l'inhibition de l'activité neuronale de norépinephrine dans le locus coeruleus entraîne une diminution de la synthèse de dopamine dans le striatum et une augmentation de l'efficacité synaptique [124]. Soulignons que la clonidine peut également inhiber les augmentations d'activité neuronale dopaminergique dans le cortex préfrontal médial provoquées par le stress [125] qui est souvent associé au bruxisme du sommeil.

La clonidine réduit la libération de norépinephrine du locus coeruleus. Ce phénomène a entre autres pour effet d'empêcher l'activation d'orexine des neurones sensoriels et moteurs qui commandent certains muscles impliqués dans la mastication [126, 127]. Pendant une stimulation intra-orale, la clonidine est également reconnue pour son influence sur certains muscles de la mastication. En effet, elle réduit l'amplitude du réflexe de fermeture de la mâchoire par les masséters [128] et la décharge du neurone moteur digastrique, dans le réflexe d'ouverture de la mâchoire [129].

Par conséquent, comme la voie neuronale noradrénergique fait partie intégrante d'un plus grand réseau de voies interconnectées, il est probable que d'autres systèmes puissent également être indirectement influencés. L'effet de la clonidine sur le bruxisme du sommeil pourrait donc être lié à l'implication plus ou moins importante des facteurs précédemment mentionnés.

4.5 Limites des études

Les limites communes des deux premières études (voir Chapitres 3.1 et 3.2) sont liées à un petit échantillon de bruxeurs (entre 12 et 20 bruxeurs par groupe). Le petit nombre de sujets pour l'étude avec le propranolol est dû à l'absence d'effets sur le bruxisme

du sommeil lors de l'analyse préliminaire demandée par le comité d'éthique. Quant à l'étude avec la clonidine, la taille d'effet calculée était de 0.88 et la puissance de l'étude (avec $\alpha = 0.05$) était forte (0.90) avec 16 sujets.

Une deuxième limite possible serait l'absence de l'analyse de la respiration en association avec l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque faite dans ces deux études. En effet, la modulation de l'activité parasympathique, pendant les activations corticales d'EEG lors du sommeil, est fortement associée à la fréquence respiratoire [116]. L'analyse du tonus parasympathique, dont la fréquence respiratoire aurait été contrôlée, aurait donné des résultats plus précis sur l'interaction spécifique du système nerveux parasympathique et le bruxisme du sommeil. L'analyse de la respiration n'a pas été faite pour ces deux études à cause de limites méthodologiques, mais elle sera incluse dans les futures études de notre laboratoire (voir Chapitre 5.2).

Une troisième limite est l'utilisation d'une dose unique des deux médicaments pour une seule nuit (voir Chapitre 3.2), qui pourrait limiter l'interprétation de nos résultats et de leurs implications cliniques à long terme. Par exemple, nous ne pouvons pas exclure qu'une disponibilité biologique moindre du propranolol pourrait être impliquée dans l'absence de modulation du système nerveux autonome dans la minute précédant les épisodes de bruxisme du sommeil. Quant à la clonidine, une dose unique de 0.3 mg a été donnée à de jeunes sujets en bonne santé alors que le dosage thérapeutique varie de 0.2 mg à 0.6 mg, divisé en plusieurs doses. Ainsi, d'autres études devraient être faites avec des doses plus faibles de clonidine en thérapie clinique afin de réduire les effets secondaires.

Dans notre deuxième étude (voir Chapitre 3.2), aucun effet secondaire spécifique n'a été signalé pour le propranolol. En revanche, une hypotension prolongée symptomatique au réveil a été observée chez 19% des bruxeurs avec la clonidine. Dans les questionnaires de réveil, une sensation modérée à grave de sécheresse de la bouche a été signalée par 44% des bruxeurs avec la clonidine en comparaison à 13% avec le placebo. La clonidine a complètement supprimé (chez 14 sujets) ou réduit de manière significative (chez 2 sujets) le sommeil paradoxal, comme il a été observé dans la littérature [130, 131]. Tel que

mentionné ci-dessus, il serait nécessaire d'étudier de plus faibles doses de façon longitudinale pour réduire l'incidence des effets secondaires.

4.6 Traitements

Tel que mentionné précédemment (voir Chapitre 1.2.8), il existe plusieurs solutions pour traiter les symptômes du bruxisme du sommeil mais il n'y a pas encore de réponse thérapeutique pour l'éliminer complètement. Une comparaison de l'efficacité de diverses options de gestion du bruxisme a été faite en utilisant des index comparatifs, soit le nombre nécessaire à traiter et la taille de l'effet [132]. Les traitements inclus et évalués sont : l'orthèse occlusale, l'orthèse palatine, l'appareil d'avancement mandibulaire, l'amitriptyline, la bromocriptine, le clonazepam, la clonidine, la levodopa, le propranolol et le tryptophane.

Parmi les orthèses dentaires étudiées, le traitement le plus efficace relatif au bruxisme est l'appareil d'avancement mandibulaire. Son efficacité a été évaluée avec le plus bas nombre nécessaire à traiter pour avoir un effet bénéfique, la taille de l'effet la plus élevée, la puissance d'étude la plus forte et la réduction la plus importante de l'index de bruxisme du sommeil. Cependant, la majorité des bruxeurs se sont plaint d'inconfort, même après avoir porté cet appareil qu'une seule nuit. C'est pourquoi, cliniquement, l'orthèse occlusale demeure le traitement de choix pour le bruxisme du sommeil puisque ses avantages surpassent ses effets secondaires.

Parmi les traitements pharmacologiques étudiés, le traitement le plus efficace est la clonidine. Cette efficacité a été évaluée avec les mêmes critères que les orthèses dentaires. On ne peut pas conclure que la clonidine soit le meilleur traitement pharmacologique pour le bruxisme puisqu'elle comporte plusieurs effets secondaires, dont l'élimination du sommeil paradoxal et une hypotension symptomatique au réveil. Une étude longitudinale, à large échantillon et avec une dose moindre permettrait de déterminer si la clonidine pourrait devenir un traitement pharmacologique de choix du bruxisme du sommeil. Quant au

traitement pharmacologique alternatif, une dose unique de 1 mg de clonazepam (benzodiazépine) a une taille d'effet de 0.9 tout en diminuant l'index moyen de bruxisme du sommeil de 9.3 à 6.3. Soulignons que la dose initiale habituelle de clonazepam est de 1.5 mg/jour jusqu'aux doses d'entretien de 8-10mg/jour (soirée) divisés en plusieurs doses. En comparaison, la levodopa a peu d'influence sur le bruxisme du sommeil. Alors que la bromocriptine et le propranolol ont une absence d'effet, positif ou négatif, sur le bruxisme du sommeil. Ces deux médicaments ont également une petite taille d'effet et puissance de l'étude. Fait intéressant, seul le tryptophane a exacerbé le bruxisme du sommeil et ce, parmi tous les traitements évalués avec la méthode comparative du nombre nécessaire à traiter.

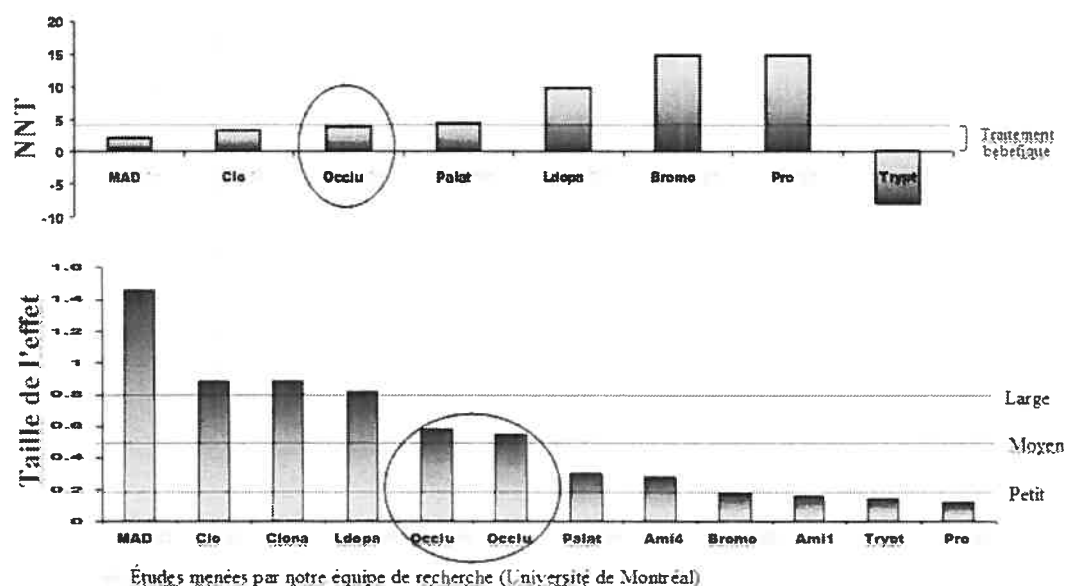


Figure 8 – Graphique des différents traitements comparés avec le nombre nécessaire à traiter et la taille de l'effet. Graphique créé avec les résultats obtenus à partir de Huynh et al., 2006 [132].

L'application clinique de ces résultats devrait être utilisée avec prudence. Il est important de connaître l'existence de plusieurs traitements alternatifs disponibles et des antécédents médicaux du patient. À titre d'exemple, bien que l'orthèse occlusale soit généralement employée comme le traitement de choix du bruxisme du sommeil, elle ne

devrait pas être utilisée chez un patient bruxeur qui souffre également d'apnée du sommeil. On a observé que chez 4 des 10 patients bruxeurs et apnéiques, l'orthèse occlusale a causé une aggravation de la catégorie de sévérité d'apnée obstructive du sommeil [65]. En outre, l'index d'apnée et d'hypopnée a augmenté >50% chez 5 des 10 patients bruxeurs apnéiques, tout en augmentant le ronflement [65].

À notre connaissance, il n'y a aucune publication sur les traitements orthopédiques ou pharmacologiques de bruxisme du sommeil dans des études longitudinales et à large échantillon. Ceci doit être pris en compte avant d'appliquer un traitement en clinique.

D'autres traitements possibles moduleraient indirectement l'activité du locus coeruleus, soit par le système orexinergique de la région latérale de l'hypothalamus, par le système histaminergique du noyau tubero-mammillaire ou par le système dopaminergique de l'amygdale. Lors du sommeil lent, l'activité de ce dernier est diminuée en comparaison à l'éveil, provoquant ainsi une baisse de tonus musculaire. Toutefois, la libération de catécholamines associée aux micro-éveils pourrait faciliter l'augmentation de tonus musculaire et activer de façon transitoire le noyau pré-moteur du tronc cérébral [51]. La rythmicité intrinsèque du noyau sensoriel principal du Trijumeau est possiblement latente pendant le sommeil. Lorsque le noyau pré-moteur du tronc cérébral puis les neurones moteurs du Trijumeau sont activés de façon secondaire aux micro-éveils, cette rythmicité intrinsèque pourrait possiblement provoquer les co-contractions des muscles de fermeture et d'ouverture de la mâchoire caractéristiques au bruxisme du sommeil.

Chapitre 5 : Conclusion

5.1 Conclusions générales

En conclusion, ces deux études ont donc permis de caractériser de façon quantitative l'influence du système nerveux autonome sympathique sur l'apparition des épisodes de bruxisme du sommeil. La clonidine a réussi à inhiber cette hausse de tonus sympathique avant le début d'un épisode de bruxisme alors que le propranolol n'a pu le faire. Seule la clonidine a donc diminué l'index de bruxisme du sommeil. Ceci suggère donc l'influence du tonus sympathique sur la séquence des événements qui précède l'épisode de bruxisme. L'utilisation de l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque pour estimer temporellement la dominance sympatho-vagale est une méthode non-invasive couramment utilisée. À notre connaissance, l'utilisation de cette méthode n'avait pas encore été explorée de façon détaillée à propos de l'action du propranolol et de la clonidine chez les bruxeurs. Une méthode alternative serait la microneurographie qui enregistre l'activité sympathique musculaire. Toutefois, c'est une méthode de mesure invasive qui pourrait perturber le sommeil du sujet. Finalement, ces deux études expérimentales améliorent notre vue d'ensemble de la physiopathologie et nous fournissent des indices sur les traitements possibles du bruxisme du sommeil.

5.2 Perspectives futures

Un futur secteur de recherche pour continuer à explorer le bruxisme du sommeil, pourrait être basé sur l'association possible entre le bruxisme et l'apnée obstructive du sommeil. Une étude de cas par Oksenberg et coll., mentionne une telle association tout en suggérant que le traitement de l'apnée obstructive éliminerait le bruxisme [133]. Il a été observé que les épisodes de bruxisme du sommeil ne sont pas nécessairement temporellement associés aux épisodes d'apnées, mais résultent plutôt du sommeil perturbé chez les apnéiques, bien que 6 des 10 patients apnéiques légers et 4 des 10 patients apnéiques modérés sont aussi des bruxeurs, [134]. Comme le sommeil est associé à une position rétractée des muscles d'ouverture de la mâchoire, à la relaxation du muscle de la

langue (génénioglosse) et une réduction de l'ouverture des voies respiratoires supérieures, il est possible que les micro-éveils associés aux épisodes de bruxisme du sommeil participent au rétablissement de l'ouverture des voies respiratoires supérieures [2]. Notamment, une analyse préliminaire faite dans notre laboratoire constate que 5 de 9 bruxeurs montrent une limitation de leur flot respiratoire de plus de 20%. Cette association hypothétique entre la ventilation et le bruxisme du sommeil pourrait être vérifiée avec la ventilation spontanée en pression positive continue, appareil généralement utilisé pour l'apnée, ou l'utilisation de certains appareils d'avancement mandibulaire moins volumineux que celui qui a déjà été testé.

Bibliographie

1. Mancia, G., *Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep*. N Engl J Med, 1993. **328**(5): p. 347-9.
2. Lavigne, G.J., C. Manzini, and T. Kato, *Sleep Bruxism*, in *Principles & Practice of Sleep Medicine*, M.H.R. Kryger, T.; Dement, W.C., Editor. 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 946-959.
3. Sjöholm, T.T., S.J. Piha, and I. Lehtinen, *Cardiovascular autonomic control is disturbed in nocturnal teethgrinders*. Clin Physiol, 1995. **15**(4): p. 349-54.
4. Bader, G.G., et al., *Descriptive physiological data on a sleep bruxism population*. Sleep, 1997. **20**(11): p. 982-90.
5. Macaluso, G.M., et al., *Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep*. J Dent Res, 1998. **77**(4): p. 565-73.
6. Kato, T., et al., *Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal*. J Dent Res, 2001. **80**(10): p. 1940-4.
7. Billiard, M., *Le sommeil normal et pathologique*. 1994, Paris: Masson. 570.
8. Rosenthal, M.S., *Physiology and neurochemistry of sleep*. Am J Pharmaceut Educ, 1998. **62**: p. 204-208.
9. Carskadon, M.A. and W.C. Dement, *Normal human sleep: an overview*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, W.B. Saunders Co.: Philadelphia. p. 15-25.
10. Chokroverty, S., *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. 1995, Boston, Toronto: Butterworth-Heinemann. 504.
11. Siegel, J.M., *REM Sleep*, in *Principles and practice of sleep medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2005, W.B. Saunders Co. p. 120-135.
12. Borbély, A.A. and P. Achermann, *Sleep homeostasis and models of sleep regulation*, in *Principles and practice of sleep medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2005, W.B. Saunders Co. p. 405-417.
13. Burgess, H.J., A.L. Holmes, and D. Dawson, *The relationship between slow-wave activity, body temperature, and cardiac activity during nighttime sleep*. Sleep, 2001. **24**(3): p. 343-9.
14. Brandenberger, G., et al., *Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**(6): p. 992-6.
15. Mignot, E., S. Taheri, and S. Nishino, *Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders*. Nat Neurosci, 2002. **5 Suppl**: p. 1071-1075.
16. Rechtschaffen, A. and J. Siegel, *Sleep and dreaming*, in *Principles of Neural Sciences*, E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, Editors. 2000, McGraw-Hill: New York. p. 936-947.

17. Hou, R.H., et al., *Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005. **181**(3): p. 537-49.
18. Pal, D. and B.N. Mallick, *Role of noradrenergic and GABA-ergic inputs in pedunculopontine tegmentum for regulation of rapid eye movement sleep in rats*. *Neuropharmacology*, 2006.
19. Couto, L.B., et al., *Descriptive and functional neuroanatomy of locus coeruleus-noradrenaline-containing neurons involvement in bradykinin-induced antinociception on principal sensory trigeminal nucleus*. *J Chem Neuroanat*, 2006.
20. *EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association*. *Sleep*, 1992. **15**(2): p. 173-84.
21. Roehr, T., et al., *Daytime sleepiness and alertness*, in *Principles and practice of sleep medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, WB Saunders Co: Philadelphia. p. 43-52.
22. Hirshkowitz, M. and M.H. Kryger, *Monitoring techniques for evaluating suspected sleep-disordered breathing*, in *Principles and practice of sleep medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2005, W.B. Saunders Co. p. 1378-1393.
23. Benoit, O., *Physiologie du sommeil: son exploration fonctionnelle*. 1984, Paris: Masson. 192.
24. Ferri, R., et al., *Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep*. *J Sleep Res*, 2000. **9**(1): p. 13-8.
25. Bonnet, M.H. and D.L. Arand, *Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997. **102**(5): p. 390-6.
26. Sforza, E., C. Jouny, and V. Ibanez, *Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response*. *Clin Neurophysiol*, 2000. **111**(9): p. 1611-9.
27. Otzenberger, H., et al., *Temporal relationship between dynamic heart rate variability and electroencephalographic activity during sleep in man*. *Neurosci Lett*, 1997. **229**(3): p. 173-6.
28. Bonnet, M.H. and D.L. Arand, *Impact of activity and arousal upon spectral EEG parameters*. *Physiol Behav*, 2001. **74**(3): p. 291-8.
29. Lavigne, G.J., et al., *Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans*. *J Dent Res*, 2001. **80**(2): p. 443-8.
30. AASM, *Sleep Related Bruxism*, in *ICSD-2 International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnosis and coding manual*, A.A.o.S. Medicine, Editor. 2005, American Academy of Sleep Medicine: Westchester, Illinois. p. 189-192.

31. Lund, J.P. and K.A. Olsson, *The importance of reflexes and their control during jaw movement*. Trends in Neurosci, 1983. **6**(11): p. 458-63.
32. Lund, J.P., *Mastication and its control by the brainstem*. Crit Rev Oral Biol Med, 1991. **2**(1): p. 33-64.
33. Nakamura, Y. and N. Katakura, *Generation of masticatory rhythm in the brainstem*. Neurosci Res, 1995. **23**: p. 1-19.
34. Lund, J.P., et al., *Brainstem mechanisms underlying feeding behaviors*. Cur Opin Neurobiol, 1998. **8**: p. 718-724.
35. Athanassiadis, T., et al., *Identification of c-Fos immunoreactive brainstem neurons activated during fictive mastication in the rabbit*. Exp Brain Res, 2005. **165**(4): p. 478-89.
36. Bourque, M.J. and A. Kolta, *Properties and interconnections of trigeminal interneurons of the lateral pontine reticular formation in the rat*. J Neurophysiol, 2001. **86**(5): p. 2583-96.
37. Scott, G., et al., *Effect of lidocaine and NMDA injections into the medial pontobulbar reticular formation on mastication evoked by cortical stimulation in anaesthetized rabbits*. Eur J Neurosci, 2003. **17**(10): p. 2156-62.
38. Westberg, K.-G., et al., *Evidence for functional compartmentalization of trigeminal muscle spindle afferents during fictive mastication in the rabbit*. Eur J Neurosci, 2000. **12**: p. 1145-1154.
39. Kato, T., et al., *Topical review: sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences*. J Orofac Pain, 2003. **17**(3): p. 191-213.
40. Lavigne, G.J., et al., *Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism*. Crit Rev Oral Biol Med, 2003. **14**(1): p. 30-46.
41. Kato, T., et al., *Sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences*. J Orofac Pain, 2003. **17**(3): p. 191-213.
42. Clark, G.T., J.D. Rugh, and S.L. Handelman, *Nocturnal masseter muscle activity and urinary catecholamine levels in bruxers*. J Dent Res, 1980. **59**(10): p. 1571-6.
43. Ohayon, M.M., K.K. Li, and C. Guilleminault, *Risk factors for sleep bruxism in the general population*. Chest, 2001. **119**(1): p. 53-61.
44. Vanderas, A.P., et al., *Urinary catecholamine levels and bruxism in children*. J Oral Rehabil, 1999. **26**(2): p. 103-10.
45. Major, M., et al., *A controlled daytime challenge of motor performance and vigilance in sleep bruxers*. J Dent Res, 1999. **78**(11): p. 1754-62.
46. Miyawaki, S., et al., *Association between sleep bruxism, swallowing-related laryngeal movement, and sleep positions*. Sleep, 2003. **26**(4): p. 461-5.

47. Ferini-Strambi, L., et al., *The impact of cyclic alternating pattern on heart rate variability during sleep in healthy young adults*. Clin Neurophysiol, 2000. **111**(1): p. 99-101.
48. Satoh, T. and Y. Harada, *Electrophysiological study on tooth-grinding during sleep*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1973. **35**(3): p. 267-75.
49. Okeson, J.P., et al., *Nocturnal bruxing events: a report of normative data and cardiovascular response*. J Oral Rehabil, 1994. **21**(6): p. 623-30.
50. McBride, R.L. and J. Sutin, *Noradrenergic hyperinnervation of the trigeminal sensory nuclei*. Brain Res, 1984. **324**(2): p. 211-21.
51. Mascaro, M.B., et al., *Alternative pathways for catecholamine action in oral motor control*. Neurosci Lett, 2005. **386**(1): p. 34-9.
52. Roatta, S., et al., *Effects of sympathetic stimulation on the rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of the cortical masticatory areas of rabbits*. Exp Brain Res, 2005. **162**(1): p. 14-22.
53. Lobbezoo, F., et al., *The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial*. Mov Disord, 1997. **12**(1): p. 73-8.
54. Lavigne, G.J., et al., *Double-blind, crossover, placebo-controlled trial of bromocriptine in patients with sleep bruxism*. Clin Neuropharmacol, 2001. **24**(3): p. 145-9.
55. Chen, W.H., et al., *A proposed mechanism for diurnal/nocturnal bruxism: hypersensitivity of presynaptic dopamine receptors in the frontal lobe*. J Clin Neurosci, 2005. **12**(2): p. 161-3.
56. Sjöholm, T.T., I. Lehtinen, and S.J. Piha, *The effect of propranolol on sleep bruxism: hypothetical considerations based on a case study*. Clin Auton Res, 1996. **6**(1): p. 37-40.
57. Amir, I., H. Hermesh, and A. Gavish, *Bruxism secondary to antipsychotic drug exposure: a positive response to propranolol*. Clin Neuropharmacol, 1997. **20**(1): p. 86-9.
58. Etzel, K.R., et al., *Tryptophan supplementation for nocturnal bruxism: Report of negative results*. J Craniomand Dis Fac & Oral Pain, 1991. **5**: p. 115-119.
59. Mohamed, S.E., L.V. Christensen, and J. Penchas, *A randomized double-blind clinical trial of the effect of Amitriptyline on nocturnal masseteric motor activity (sleep bruxism)*. J Craniomandib Pract, 1997. **15**(4): p. 326-332.
60. Raigrodski, A., et al., *The effect of 4-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study*. J Craniomandib Prac, 2001. **19**(1): p. 21-25.
61. Kato, T., C. Dal-Fabbro, and G.J. Lavigne, *Current knowledge on awake and sleep bruxism: overview*. Alpha Omegan, 2003. **96**(2): p. 24-32.

62. Winocur, E., et al., *Drugs and bruxism: A critical review*. J Orofac Pain, 2003. 17: p. 99-111.
63. Saletu, A., et al., *On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam*. Neuropsychobiology, 2005. 51(4): p. 214-25.
64. Dube, C., et al., *Quantitative polygraphic controlled study on efficacy and safety of oral splint devices in tooth-grinding subjects*. J Dent Res, 2004. 83(5): p. 398-403.
65. Gagnon, Y., et al., *Aggravation of respiratory disturbances by the use of an occlusal splint in apneic patients: a pilot study*. Int J Prosthodont, 2004. 17(4): p. 447-53.
66. Hublin, C., et al., *Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort*. J Sleep Res, 1998. 7: p. 61-67.
67. Hublin, C. and J. Kaprio, *Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias*. Sleep Med Rev, 2003. 7(5): p. 413-21.
68. Parmeggiani, P.L., *Physiological Regulation in Sleep*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, WB Saunders Co.: Philadelphia. p. 169-178.
69. Robertson, D., P.A. Low, and R.J. Polinsky, *Primer on the autonomic nervous system*. 1996, USA: Academic Press. 343.
70. Goldstein, D.S., *The autonomic nervous system in health and disease*. Neurological disease and therapy. Vol. 51. 2001, New York: Marcel Dekker. 618.
71. Lewis, P., *The essential action of propranolol in hypertension*. Am J Med, 1976. 60(6): p. 837-52.
72. Zucker, I.H. and J.P. Gilmore, *Reflex control of the circulation*. 1991, USA: CRC Press. 67-101.
73. Thews, G. and P. Vaupel, *Autonomic functions in human physiology*. 1985, New York: Springer-Verlag. 384.
74. West, J.B., *Best and Taylor's physiological basis of medical practice*. 1990, Baltimore: Williams & Wilkins. 1170.
75. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. 2000, Philadelphia: WB Saunders. 1064p.
76. MacKinnon, P.C.B. and J.F. Morris, *Section 11: Cranial nerves*, in *Oxford textbook of functional anatomy*. 2005, Oxford University Press: New York. p. 171-185.
77. Parmley, W.W. and K. Chatterjee, *Cardiovascular pharmacology*. 1994, Hong Kong: Mosby-Year Book Europe Ltd.
78. Somers, V.K., et al., *Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects*. N Engl J Med, 1993. 328(5): p. 303-7.

79. Verrier, R.L., R.M. Harper, and J.A. Hobson, *Cardiovascular Physiology: Central and Autonomic Regulation*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, WB Saunders Co: Philadelphia. p. 179-192.
80. Burger, A.J., M. Charlamb, and H.B. Sherman, *Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus*. *Int J Cardiol*, 1999. **71**(1): p. 41-8.
81. Franzini, C., *Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, WB Saunders: Philadelphia. p. 193-204.
82. Elsenbruch, S., M.J. Harnish, and W.C. Orr, *Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females*. *Sleep*, 1999. **22**(8): p. 1067-71.
83. Rowe, K., et al., *Heart rate surges during REM sleep are associated with theta rhythm and PGO activity in cats*. *Am J Physiol*, 1999. **277**(3 Pt 2): p. R843-9.
84. Baharav, A., et al., *Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability*. *Neurology*, 1995. **45**(6): p. 1183-7.
85. Lavery, C.E., et al., *Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states*. *Circulation*, 1997. **96**(10): p. 3321-7.
86. Vaughn, B.V., et al., *Heart period variability in sleep*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. **94**(3): p. 155-62.
87. Verrier, R.L., et al., *Primary vagally mediated decelerations in heart rate during tonic rapid eye movement sleep in cats*. *Am J Physiol*, 1998. **274**(4 Pt 2): p. R1136-41.
88. Benoit, O. and J. Forest, *Le sommeil humain*. 1992, Paris: Masson. 202.
89. K.-Laflamme, A. and J. de Champlain, *Interactions des systèmes sympathiques et rénine-angiotensine*. *Thérapie*, 1998. **53**(3): p. 245-52.
90. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed, ed. A. Goodman Gilman, et al. 1990, New York: Pergamon Press. 1811.
91. Suzman, M.M., *Propranolol in the treatment of anxiety*. *Postgrad Med J*, 1976. **52 Suppl 4**: p. 168-74.
92. Frohlich, E.D., *Pathophysiology of propranolol in hypertension*. *South Med J*, 1977. **70**(1): p. 95-9.
93. Dollery, C.T. and P.J. Lewis, *Central hypotensive effect of propranolol*. *Postgrad Med J*, 1976. **52 Suppl 4**: p. 116-20.
94. Shand, D.G., *Pharmacokinetics of propranolol: a review*. *Postgrad Med J*, 1976. **52 Suppl 4**: p. 22-25.

95. Hoefke, W., *Clonidine*, in *Pharmacology of antihypertensive drugs*, A. Scriabine, Editor. 1980, Raven Press: New York. p. 55-78.
96. Myers, M.G., *New drugs in hypertension*. Can Med Assoc J, 1977. **116**(2): p. 173-6.
97. Jarrott, B., et al., *Clonidine: understanding its disposition, sites and mechanism of action*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1987. **14**(5): p. 471-9.
98. van Zwieten, P.A. and P.B.M.W.M. Timmermans, *The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of blood pressure and in the mediation of the anti-hypertensive effects of drugs*, in *Central blood pressure regulation: the role of alpha2-receptor stimulation*, K. Hayduk and K.D. Bock, Editors. 1983, Steinkopff Verlag Darmstadt: Germany. p. 7-20.
99. Guyenet, P.G., *Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites?* Am J Physiol, 1997. **273**(5 Pt 2): p. R1580-4.
100. van Zwieten, P.A., *The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs*. J Hypertens, 1999. **17** Suppl 3: p. S15-21.
101. Mathias, C.J., *Management of hypertension by reduction in sympathetic activity*. Hypertension, 1991. **17**(4 Suppl): p. III69-74.
102. Svensson, T., *Emerging aspects of the adrenergic nervous systems*. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1982. **76**: p. 8-11.
103. Svensson, T.H., *Stress, central neurotransmitters, and the mechanism of action of alpha 2-adrenoceptor agonists*. J Cardiovasc Pharmacol, 1987. **10** Suppl 12: p. S88-92.
104. Pettinger, W.A., *Drug therapy: clonidine, a new antihypertensive drug*. N Engl J Med, 1975. **293**(23): p. 1179-80.
105. Lowenthal, D.T., *Pharmacokinetics of clonidine*. J Cardiovasc Pharmacol, 1980. **2** Suppl 1: p. S29-37.
106. Houston, M.C., *Clonidine hydrochloride: review of pharmacologic and clinical aspects*. Prog Cardiovasc Dis, 1981. **23**(5): p. 337-50.
107. Rechtschaffen, A. and A. Kales, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring techniques for sleep stages of human subjects*. 1968, Los Angeles: Brain Research Institute.
108. Lavigne, G.J., P.H. Rompre, and J.Y. Montplaisir, *Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study*. J Dent Res, 1996. **75**(1): p. 546-52.
109. Lovett, E.G. and J.B. Myklebust, *Approximate minimum bias multichannel spectral estimation for heart rate variability*. Ann Biomed Eng, 1997. **25**: p. 509-20.
110. Kettunen, J. and L. Keltikangas-Jarvinen, *Intraindividual analysis of instantaneous heart rate variability*. Psychophysiology, 2001. **38**(4): p. 659-68.

111. Lavigne, G.J., et al., *Lower number of K-complexes and K-alphas in sleep bruxism: a controlled quantitative study*. Clin Neurophysiol, 2002. **113**(5): p. 686-93.
112. Borbély, A.A. and P. Achermann, *Sleep homeostasis and models of sleep regulation*, in *Principles and practice of sleep medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement, Editors. 2000, W.B. Saunders Co. p. 377-399.
113. Muzet, A. and P. Naitoh, *Sommeil et bruit*. Confront Psychiat, 1977. **15**: p. 215-235.
114. Morgan, B.J., et al., *Neurocirculatory consequence of abrupt change in sleep stage in humans*. J Appl Physiol, 1996. **80**: p. 1627-1636.
115. Kato, T., et al., *Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal*. J Dent Res, 2003. **82**(4): p. 284-8.
116. Blasi, A., et al., *Cardiovascular variability after arousal from sleep: time-varying spectral analysis*. J Appl Physiol, 2003. **95**(4): p. 1394-404.
117. McNamara, F., H. Wulbrand, and B.T. Thach, *Characteristics of the infant arousal response*. J Appl Physiol, 1998. **85**(6): p. 2314-21.
118. Versace, F., et al., *Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle*. Biol Psychol, 2003. **63**(2): p. 149-62.
119. Evans, J.M., et al., *Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes*. J Appl Physiol, 2001. **91**(6): p. 2611-8.
120. Bonnet, M.H., *Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood*. Sleep, 1985. **8**(1): p. 11-19.
121. Halasz, P., et al., *The nature of arousal in sleep*. J. Sleep Res., 2004. **13**: p. 1-23.
122. Szabo, B., *Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action*. Pharmacol Ther, 2002. **93**(1): p. 1-35.
123. Kushikata, T., et al., *Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time*. Anesth Analg, 2002. **94**(5): p. 1201-6.
124. Grenhoff, J. and T.H. Svensson, *Clonidine regularizes substantia nigra dopamine cell firing*. Life Sci, 1988. **42**(20): p. 2003-9.
125. Morrow, B.A., T.P. George, and R.H. Roth, *Noradrenergic alpha-2 agonists have anxiolytic-like actions on stress-related behavior and mesoprefrontal dopamine biochemistry*. Brain Res, 2004. **1027**(1-2): p. 173-8.
126. Zhang, J. and P. Luo, *Orexin B immunoreactive fibers and terminals innervate the sensory and motor neurons of jaw-elevator muscles in the rat*. Synapse, 2002. **44**(2): p. 106-10.

127. Walling, S.G., et al., *Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus*. J Neurosci, 2004. **24**(34): p. 7421-6.
128. Morilak, D.A. and B.L. Jacobs, *Noradrenergic modulation of sensorimotor processes in intact rats: the masseteric reflex as a model system*. J Neurosci, 1985. **5**(5): p. 1300-6.
129. Katakura, N. and S.H. Chandler, *Iontophoretic analysis of the pharmacologic mechanisms responsible for initiation and modulation of trigeminal motoneuronal discharge evoked by intra-oral afferent stimulation*. Brain Res, 1991. **549**(1): p. 66-77.
130. Autret, A., et al., *Effect of clonidine on sleep patterns in man*. Eur J Clin Pharmacol, 1977. **12**(5): p. 319-22.
131. Gentili, A., et al., *Effect of clonidine and yohimbine on sleep in healthy men: a double-blind, randomized, controlled trial*. Eur J Clin Pharmacol, 1996. **50**(6): p. 463-5.
132. Huynh, N.T., et al., *Comparison of various treatments for sleep bruxism using number needed to treat (NNT) and effect size*. The international Journal of Prosthodontics, 2006: p. (accepted).
133. Oksenberg, A. and E. Arons, *Sleep bruxism related to obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure*. Sleep Med, 2002. **3**(6): p. 513-5.
134. Sjöholm, T.T., et al., *Sleep bruxism in patients with sleep-disordered breathing*. Arch Oral Biol, 2000. **45**(10): p. 889-96.

Annexe I : Curriculum Vitae

NELLY HUYNH

Objectifs

La recherche clinique est une facette des sciences de la santé qui répond à deux intérêts personnels: la dimension humaine et la dimension scientifique. Pour atteindre ce but, je suis présentement inscrite au doctorat en sciences biomédicales à l'Université de Montréal. Je désire jouer un rôle dans l'élaboration de protocoles et de modèles d'études cliniques et, également, d'établir de solides collaborations scientifiques entre le milieu d'entreprise privée, de recherche universitaire, hospitalier et autres.

Formation Académique

- Présentement inscrite en Ph.D. Biomédicales, Université de Montréal

Directeur de thèse: Dr. Gilles Lavigne. Co-Directeur: Dr. Jacques De Champlain

« Balance sympatho-vagale et le bruxisme du sommeil. »

- Diplôme B.Sc. en concentration Biologie, Université d'Ottawa (Canada)
- Diplôme d'Études Collégiales (DEC), Sciences de la Santé

Collège Jean-de-Brébeuf, Montréal

- Diplôme d'Études Secondaires (DES)

Pensionnat du Saint-Nom-de-Marie, Montréal

Bourses

2005 Bourse Éducationnelle (European Sleep Research Society – ESRS)

Participation à un séminaire de 3 jours, avec des cours en recherche fondamentale et clinique sur le sommeil, à Zurich (Suisse), Mars 2005.

2004 Bourse de voyage (European Sleep Research Society – ESRS)

Bourse de voyage pour “jeunes scientifiques” qui présenteront au 17^e congrès ESRS à Prague, octobre 2004.

2003-2004 Bourse Jean-Paul Lussier (Réseau de santé buccodentaire du Québec, FRSQ)

Bourse de recherche en médecine dentaire.

2002 Bourse Simard-Savoie

Bourse de formation de recherche en pharmacologie ou en neuropharmacologie dans le domaine des sciences buccodentaires à l’Université de Montréal

2001-2006 Bourse IRSC de M.Sc. et Ph.D. (Institut de recherche en santé au Canada)

Subvention du directeur de recherche, le Dr Gilles Lavigne

Adhésions

2005-2007 International Association for Dental Research (IADR)

2005-2007 European Sleep Research Society (ESRS)

2004-2007 Sleep Research Society (SRS)

2003-2007 Canadian Sleep Society (CSS)

Continuing Education and other

2006 “Pain Research from Molecules to Community: A CIHR Strategic Training Program”, programme éducationnel intensif, Ontario

2005 “3rd European Course in Basic and Clinical Sleep Research”, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Zurich

- 2003 “Projet SEUR”, augmenter l’intérêt des étudiants au secondaires vers des études universitaires et de recherche, Université de Montréal
- 2003 “Canadian Pain Society Annual Conference: Scientific Program”, University of Toronto (14 crédits)
- 2003 “Canadian Pain Society Annual Conference: Interdisciplinary Pain Education Day”, University of Toronto (6 crédits)
- 2003 “Pain Research from Molecules to Community: A CIHR Strategic Training Program”, programme éducationnel intensif, Ontario
- 2001 “Parasomnies et dentisterie”, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal

Expériences de travail

1999 à 2006 Pfizer Canada Inc. (Montreal)

- Département Médical, Division Oncologie (2003-2006) : Monter une banque de données d’articles scientifiques sur le cancer. Coordination des rencontres mensuelles sur les soumissions de nouveaux protocoles et les demandes de subventions.
- Département de Technologie des Affaires (2001-2003) : Assistante administrative, modification du manuel pour les chefs de district, composition de documents envoyés aux représentants, participation à divers projets.
- Département de Marketing (2000) : Assistante administrative, gestion et vérification des factures, participation dans les compositions d’affiches informatives
- Département Médical (1999) : Assistante administrative, compilation et vérification des dossiers de recherche, recherches bibliographiques scientifiques.

Août 1999

Dr. Huan Pham, Chirurgien maxillo-facial (Montréal)

Secrétaire/réceptioniste dans une clinique privée

Publications**Peer-reviewed publications**

1. Okura K, Lavigne GJ, Manzini C, **Huynh N**, Montplaisir JY, Marchand S, Lanfranchi P. Sleep of female patients with fibromyalgia is associated with a loss in brain slow wave activity and a weak cardiac sympathetic reactivation during REM sleep. *Sleep* 2006 (soumis, Septembre 2006)
2. Okura K, Lavigne GJ, **Huynh N**, Fillipini D, Montplaisir JY. Comparison of sleep variables between normal subjects, insomnia, RLS-PLMS, fibromyalgia and chronic pain patients. *Sleep Med* 2006 (soumis, Octobre 2006)
3. **Huynh N**, Kato T, Rompré PH, Okura K, Saber M, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Sleep bruxism is associated to micro-arousals and a rise in sympatho-vagal tone. *J Sleep Res*, 2006; 15 (3) : 339-346.
4. **Huynh NT**, Rompré P, Montplaisir JY, Manzini C, Okura K, Lavigne GJ. Comparison of various treatments for sleep bruxism using number needed to treat (NNT) and effect size NNT article. *Int J Prosthodont*, 2006; 19 (5) : 435-441.
5. **Huynh N.**, Lavigne G.J., Lanfranchi P., Montplaisir J., de Champlain J. The effect of two sympatholytic medications, propranolol and clonidine, on sleep bruxism: experimental randomized controlled trials. *Sleep*, 2006; 29 (3): 307-316.
6. Kato T, Thie NMR, **Huynh N**, Miyawaki S et Lavigne G. Sleep Bruxism, a parasomnia influenced by several physiological sensory factors. *J Orofac Pain*, 2003;17 :191-213.

Abstracts and non peer-reviewed publications

1. Lavigne G, Kato T, **Huynh N**, Okura K, Adachi K, Yao D, Sessle B. Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. (Résumé présenté au “International Mastication Symposium: a satellite symposium immediately preceding the IARD 84th general session”, Brisbane (Australie) 26-27 Juin 2006)
2. **Huynh N**, Khoury S, Rompré PH, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Prevalence of headache and neck pain in a sleep bruxism population investigated in a sleep laboratory. (Résumé accepté pour une présentation par affiche à l’APSS/SLEEP, Salt Lake City (Utah) 17-22 Juin 17-22, 2006)
3. **Huynh N**, Lavigne GJ, Okura K, Yao, D, Adachi K. Sleep Bruxism: an annoying motor manifestation during sleep under brainstem neuronal control SB chapter (accepté pour “Handbook of Clinical Neurology”, 3rd series, Elsevier; Section on sleep disorders, P Montagna and S Chokroverty section eds)
4. Manzini C., **Huynh N.**, Rompré P.J., Lavigne G.J. Evaluation of the Efficacy for Various Treatment in Managing Sleep Bruxism (Montreal Studies). *Int J Prosthodont* 2006 19(1):21
5. **Huynh N.**, Rompré P., Montplaisir J., Lavigne G.J. Comparison of various treatments for sleep bruxism using the “number needed to treat” method. *Sleep* 2005;28 (Abstract suppl):A258, abstract #768.
6. Okura K, Lavigne GJ, Montplaisir JY, Rompre PH, **Huynh N**, Lafranchi P. Slow wave activity and heart rate variation are less dominant in fibromyalgia and chronic pain patients than in controls. *Sleep* 2005;28 (Abstract suppl):A302, abstract #894
7. Okura K, G.J. L, Manzini C, Rompré PH, **Huynh N** and J.Y. Montplaisir. Controlled Study on Sleep and Cardiac Variability of Pain Patients. *J Dent Res* 2005;84: abstract #2425.

8. **Huynh N**, Lavigne GJ, Montplaisir J, de Champlain J. Experimental randomized controlled trial of two sympatho-inhibitors, propranolol and clonidine, given to sleep bruxers. *Exp Clin Cardiol*, 2005;10(1):44 (abstract #158).
9. **Huynh NT**, Lavigne GJ, Guitard F, Rompre PH, Montplaisir J, de Champlain J. Clonidine reduces sleep bruxism activity in a double-blind randomized crossover trial: preliminary findings. *J Sleep Res*, 2004; 13 (Suppl.1): abstract #350.
10. Guitard F, Lavigne GJ, **Huynh NT**, Rompre PH, de Champlain J, Montplaisir J. Clonidine suppresses REM sleep in tooth grinding patients in a double-blind randomized crossover study. *J Sleep Res*, 2004; 13 (Suppl.1): abstract #292.
11. Manzini C, Nielsen T, **Huynh NT**, Paquet J, Montplaisir J, Lavigne GJ. Effect of REM sleep suppression by clonidine on dream content. *J Sleep Res*, 2004; 13 (Suppl.1): abstract #473
12. **Huynh N**, Lavigne G, Montplaisir J. Grincements des dents intempestifs. *Pour la science*, Août 2004; 322:76-81.
13. **Huynh N**, Guitard F, Manzini C, Montplair J, de Champlain J, Lavigne GJ. Lack of effect of propranolol on sleep bruxism: a controlled double-blind study. *Sleep* 2004; 27 (Abstract Suppl) :A286. abstract #640.
14. Okura K, Rompre S, Manzini C, Rompre PH, **Huynh N**, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Sleep duration and quality in chronic pain patients in comparison to the sleep of fibromyalgia, insomnia, RLS and control subjects. *Sleep* 2004; 27 (Abstract Suppl): A329, abstract #736.
15. **Huynh N**, Kato T, de Champlain J, Rocque P, Montplaisir J, Lavigne G. Sleep bruxism is associated with a higher sympathetic tone and a lower parasympathetic one before the onset of muscle activation. *Sleep* 2003; 26 (Abstract Suppl) :A320. abstract #0804.M.

Annexe II : Contribution des auteurs aux articles

Premier article : « *Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity* »

Huynh, N : Auteur principal, manipulation et analyse des données, ainsi que la rédaction du manuscrit.

Kato T : Analyse des données sur les épisodes de bruxisme en grappe, aide à la rédaction du manuscrit.

Rompré PH : Support pour l'analyse statistique et développement de la méthode d'analyse des corrélations croisées.

Okura K : Analyse des données et support technique pour la rédaction du manuscrit.

Saber M : Analyse préliminaire des données.

Lanfranchi PA : Conseil et support technique concernant l'analyse spectrale du rythme cardiaque et supervision de la rédaction du manuscrit.

Montplaisir JY : Supervision du projet de recherche et de la rédaction du manuscrit.

Lavigne, GJ : Développement du modèle d'étude et d'analyse, supervision du projet de recherche et de la rédaction du manuscrit.

Deuxième article : « *The effect of 2 sympatholytic medications – propranolol and clonidine – on sleep bruxism : experimental randomized controlled studies* »

Huynh, N : Auteur principal, recrutement des sujets bruxeurs, manipulation et analyse des données, ainsi que la rédaction du manuscrit. (

Lavigne, GJ : Développement du modèle d'étude et d'analyse, supervision du projet de recherche et de la rédaction du manuscrit.

Lanfranchi PA : Conseil et support technique concernant l'analyse spectrale du rythme cardiaque et supervision de la rédaction du manuscrit.

Montplaisir JY : Développement du modèle d'étude et d'analyse, supervision du projet de recherche et de la rédaction du manuscrit.

de Champlain J : Développement du modèle d'étude, supervision du projet de recherche et de la rédaction du manuscrit.

**Annexe III : Accord des coauteurs et permission de
l'éditeur**