

Université de Montréal

Physiopathologie du somnambulisme : étude de l'activité cérébrale en sommeil lent profond via la Tomographie d'Émission Monophotonique (TEMP) et l'analyse de connectivité fonctionnelle cérébrale

Par

Marie-Ève Desjardins

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de Philosophi Doctor (Ph.D.)

en Psychologie – recherche et intervention

option Psychologie clinique

août 2017

©Marie-Ève Desjardins, 2017

Résumé

Le somnambulisme se caractérise par des comportements moteurs complexes au cours du sommeil, dans un état où persiste une altération des fonctions cognitives, du jugement et de la conscience. Bien que cette parasomnie affecte jusqu'à 4% des adultes, sa physiopathologie demeure peu documentée à ce jour. Conceptualisé au départ comme un trouble reflétant une transition incomplète du sommeil vers l'éveil, le somnambulisme est maintenant aussi considéré comme un trouble reflétant des anomalies au niveau du sommeil lent profond (SLP). L'objectif de la thèse est de documenter la physiopathologie du trouble à la lumière de ces conceptualisations, en caractérisant l'activité cérébrale de somnambules à l'éveil et en sommeil lent profond à l'aide de deux techniques novatrices : les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale et la tomographie par émission monophotonique. Ces deux techniques sont particulièrement indiquées pour l'étude du sommeil et, bien que largement utilisées pour décrire le sommeil régulier, celles-ci n'avaient jamais encore été utilisées pour décrire le SLP de somnambules.

Dans une première étude, des analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale ont permis d'investiguer les changements d'interdépendance et de synchronisation des signaux EEG de 27 somnambules. La période de 20 secondes immédiatement avant le déclenchement d'un épisode de somnambulisme a été comparée à la période survenant 2 minutes avant leur déclenchement. Les résultats montrent que les épisodes sont précédés par des changements dans la connectivité fonctionnelle cérébrale qui suggèrent le passage vers un état plus près de l'éveil: une diminution de la connectivité locale dans la bande delta, caractéristique du sommeil, ainsi qu'une augmentation de la connectivité dans la bande beta, caractéristique de l'éveil, sur de longs réseaux inter-hémisphériques impliquant les régions frontales, pariétales

et occipitales. Ces résultats soulignent que la coexistence entre le sommeil et l'éveil qui soutend les épisodes se manifeste également sous forme de changements au niveau des réseaux de connectivité cérébrale et que des marqueurs de cette coexistence s'installent avant même les manifestations comportementales des épisodes. Cette coexistence suggérant des anomalies du processus de transition vers l'éveil, elle appuie par ailleurs la classification du somnambulisme dans la catégorie des troubles de l'éveil.

Dans une deuxième étude, la tomographie par émission monophotonique a été utilisée afin de caractériser le SLP et l'éveil, suivant 24 heures de privation de sommeil, de 10 somnambules et 10 participants contrôles. Les résultats révèlent que les somnambules, lorsque comparés aux participants contrôles, montrent une diminution de la perfusion en SLP dans plusieurs régions frontales et pariétales, régions qui ont préalablement été associées à la génération du SLP et à l'occurrence d'épisodes. De plus, les résultats en SLP montrent une diminution de la perfusion dans le cortex préfrontal dorsolatéral et l'insula, ce qui est congruent avec des manifestations cliniques des épisodes. À l'éveil, une diminution de la perfusion est observée chez les somnambules dans plusieurs régions frontales et pariétales, ce qui peut être mis en lien avec les dysfonctions cognitives et fonctionnelles diurnes observées chez cette population.

En résumé, cette thèse suggère que le somnambulisme est associé à des anomalies fonctionnelles cérébrales qui s'étendent au-delà des épisodes eux-mêmes, affectant la période précédant leur déclenchement, de même que le SLP et l'éveil suivant privation de sommeil. Ainsi, elle souligne l'importance d'en arriver à une compréhension de la physiopathologie du

somnambulisme qui prenne en considération la façon dont ce trouble se manifeste en dehors des épisodes comportementaux.

Mots-clés : Somnambulisme; Parasomnie; Imagerie cérébrale; EEG, Connectivité fonctionnelle cérébrale; Sommeil lent profond; Physiopathologie

Abstract

Somnambulism is characterized by the occurrence of complex motor behaviours during NREM sleep in a state in which consciousness, judgement and cognitive functions are altered. Although the disorder affects up to 4% of adults, its pathophysiology remains poorly understood. Initially viewed as a disorder reflecting an incomplete transition from sleep to wakefulness, sleepwalking is now also conceptualized as reflecting key anomalies in slow-wave sleep. The main objective of this thesis was to characterize the cerebral activity of sleepwalkers during wakefulness and during slow-wave sleep in order to elucidate the nature of episode occurrence as well as the disorder's pathophysiology. EEG functional connectivity analysis and single-photon emission computed tomography (SPECT) are two innovative methods that have been widely used to describe normal sleep. However, these methods had not yet been used to investigate sleepwalkers' slow wave sleep.

In study 1, EEG functional connectivity analyses were used to investigate changes in EEG signal synchronization and interdependency in a group of 27 sleepwalkers who experienced a somnambulistic episode during slow-wave sleep. The 20-sec segment of sleep EEG immediately preceding each patient's episode was compared with the 20-sec segment occurring two minutes prior to episode onset. Results show that episode onset is preceded by changes in EEG functional connectivity, including decreased delta connectivity in parietal and occipital regions and increased beta connectivity in symmetric inter-hemispheric networks implicating frontal, parietal and occipital areas. These results indicate that somnambulistic episodes are preceded by brain processes characterized by the co-existence of arousal and deep sleep and provide new insights into sleepwalking's pathophysiology while bolstering its conceptualization as a disorder of arousal.

In study 2, SPECT was used to investigate recovery slow-wave sleep and wakefulness following sleep deprivation in 10 sleepwalkers and 10 matched controls. When compared to controls, sleepwalkers showed decreased rCBF in frontal and parietal areas, regions previously associated with slow-wave sleep generation and episode occurrence. Additionally, reduced rCBF was found in the dorsolateral prefrontal cortex and insula during recovery slow-wave sleep, which is consistent with several clinical features of somnambulistic episodes. Reduced rCBF found during sleepwalkers' resting-state wakefulness in frontal and parietal regions may be related to daytime cognitive and functional anomalies previously described in this population.

Taken as a whole, the results from this thesis suggest that sleepwalking is characterized by cerebral functional anomalies that extend well beyond the episodes themselves. In fact, not only are such anomalies observed immediately preceding episode onset, but also more generally during sleepwalkers' recovery slow-wave sleep and resting-state wakefulness following sleep deprivation. These findings highlight the importance of conceptualizing sleepwalking's pathophysiology in a way that adequately accounts for how the disorder manifests itself outside of actual behavioural episodes.

Keywords: Somnambulism; Parasomnias; Brain imaging; EEG; Functional connectivity
Slow-wave sleep; Pathophysiology

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
Introduction générale.....	1
1 Sommeil normal et pathologique.....	3
1.1 L'étude du sommeil via la polysomnographie.....	3
1.2 Cycles de sommeil et processus de régulation.....	6
1.3 Parasomnies.....	8
2 Le somnambulisme.....	9
2.1 Définition et prévalence.....	9
2.2 Facteurs étiologiques.....	11
2.2.1 Facteurs de prédisposition.....	12
2.2.2 Facteurs de contribution.....	12
2.2.3 Facteurs précipitants.....	13
2.3 Modèles explicatifs.....	15
2.3.1 Le somnambulisme en tant que trouble de l'éveil.....	15
2.3.2 Le somnambulisme en tant que désordre du sommeil lent profond.....	16
3 Le sommeil, de global à local.....	19
3.1 Analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale.....	20
3.1.1 Connectivité fonctionnelle cérébrale des signaux électrophysiologiques.....	20
3.1.2 Connectivité fonctionnelle cérébrale en imagerie.....	22
3.2 Neuroimagerie cérébrale fonctionnelle.....	24
3.3 Le sommeil local : perspective évolutive et neuro-modulation.....	25
4 Élaboration du projet de thèse et positionnement par rapport à l'état des connaissances.....	28
4.1 Le rôle des neurotransmetteurs dans la physiopathologie du somnambulisme.....	29

4.2	Le somnambulisme en tant qu'état de coexistence entre le sommeil et l'éveil	32
4.3	Étude 1 : Connectivité fonctionnelle cérébrale précédant le déclenchement d'un épisode de somnambulisme.....	344
4.4	Étude 2 : Imagerie TEMP chez des somnambules à l'éveil et en sommeil lent profond, suivant 24 heures de privation de sommeil	36
Méthodologie et résultats		40
<i>Article 1: EEG functional connectivity prior to sleepwalking: evidence of interplay between sleep and wakefulness</i>		<i>41</i>
<i>Article 2: Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers</i>		<i>74</i>
Discussion générale		107
1	Objectif du projet.....	108
2	Synthèse des résultats	108
3	Discussion et interprétation	110
3.1	Les anomalies fonctionnelles cérébrales associées au somnambulisme s'étendent au-delà des épisodes	1109
3.2	La coexistence entre le sommeil et l'éveil en tant que modèle explicatif du somnambulisme.....	1142
3.3	Somnambulisme et vulnérabilité à la privation de sommeil	120
3.4	Somnambulisme et fuseaux de sommeil : rôle de l'instabilité du sommeil	123
3.5	Somnambulisme et neuromodulation.....	125
3.6	Le Zolpidem et le déclenchement d'épisodes de somnambulisme	127
3.7	Les psychostimulants en tant que traitement pour le somnambulisme	128
3.8	Somnambulisme et rêve lucide	130
4	Limites et pistes de recherche futures.....	135
4.1	Limites.....	135
4.2	Pistes de recherche futures	140
5	Contributions originales de la thèse.....	144
Bibliographie		147
Annexe: Formulaire de consentement de l'étude 2.....		i

Liste des tableaux

Méthodologie et résultats

Article 1: EEG functional connectivity prior to sleepwalking: evidence of interplay between sleep and wakefulness

Tableau 1. Statistical differences between the two time segments for spectral power data band using paired T-tests (Log10 transformed)

Article 2: Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers

Tableau 1: Statistical differences between sleepwalkers and controls on demographic data and screening night sleep characteristics

Tableau 2: Significant rCBF decreases in sleepwalkers' versus controls' SWS.

Tableau 3: Significant rCBF decreases and increases in sleepwalkers' versus controls' resting-state wakefulness.

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1. Extrait d'EEG illustrant les caractéristiques de l'éveil et de chaque stade du sommeil.

Figure 2. Exemple d'hypnogramme typique d'un dormeur adulte.

Méthodologie et résultats

Article 1: EEG functional connectivity prior to sleepwalking: evidence of interplay between sleep and wakefulness

Figure 1: Illustration of the method for one pair of electrodes (F3-F4) for 0.1-2 Hz frequency bin.

Figure 2: Graphical representations of electrode pairs showing significant differences between the 20 sec immediately preceding the episodes' onset and the 20 sec segment occurring 2 minutes prior to each episode time segments using ICoh ($p < 0.05$);

Article 2: Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers

Figure 1: rCBF decreases during recovery SWS in sleepwalkers compared to controls.

Figure 2: rCBF decreases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls.

Figure 3: rCBF increases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls.

Liste des abréviations

En français

EEG : Électroencéphalographie

EOG : Électro-oculogramme

FSCr : Flot sanguin cérébral régional

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ISRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

MEG : Magnétoencéphalographie

MPJS : Mouvements Périodiques des Jambes en Sommeil

PSG : Polysomnographie

SL : Sommeil lent

SLP : Sommeil lent profond

SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne

SP : Sommeil paradoxal

TCSP : Trouble comportemental en sommeil paradoxal

TDA : Trouble déficitaire de l'attention

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positrons

En anglais

AASM : American Academy of Sleep Medicine

DLPFC : Dorsolateral prefrontal cortex

ICoh: Imaginary part of the coherence

Msc: Magnitude-squared coherence

NREM: Non-Rapid Eye Movement Sleep

PSG: polysomnography

REM: Rapid Eye Movement sleep

SWA: Slow wave activity

SWS: Slow-wave sleep

*À mes parents,
pour l'amour, la douceur, le dévouement que vous m'insufflez*

*Et à toi, Mamie,
l'interminable chaleur de tes mains continue à me bercer*

*"We shall not cease from exploration. And the end of all our exploring will be to arrive where
we started and know the place for the first time"*

-T.S. Eliot

Remerciements

Tenir ma thèse entre mes mains, ce document fixe et matériel, m'a fait réfléchir sur l'impalpable, l'implicite. Ce qui restera à jamais gravé de ces années est hors des écrits. Cette longue marche, composée de plus de détours que de raccourcis, a été possible grâce à vous, que je pourrais appeler *co-auteurs du processus*.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Pr. Antonio Zadra, mon directeur de thèse. Un mentor, une personne intègre et passionnée, qui est une inspiration bien au-delà de ce qui entoure ma thèse. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir donné confiance. Les mots ne suffisent pas pour exprimer ma reconnaissance face au rôle que tu as joué depuis notre première rencontre il y a plus de 10 ans. De Montréal à Saint-Siméon, tu m'apprends et m'inspires à faire cohabiter enracinement et liberté. Merci pour tout.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce projet, un grand merci. Vous êtes entre chacune des lignes de ce travail. Grâce à votre expertise, vos enseignements, vos conseils, vous avez fourni une à une les briques nécessaires à sa réalisation. Aux co-auteurs de mes articles, Jean-Marc, Maxime, Nadia, Jacques, Andrée-Ann, Alex, Dominique, merci. Vous avez toujours eu le mot juste, que ce soit pour l'article ou pour moi. Une pensée spéciale pour tous mes collègues et amis du labo des rêves et du centre de recherche. Benoit, Mireille, Marie-Josée, Maryse, Fatma, Nancy, Sonia, ainsi qu'à tous les autres, un grand merci. Vous avez été de précieux guides et m'avez aidé à naviguer dans l'univers technique, médical, clinique dans lequel a nagé ce projet.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'implication des participants qui ont participé aux études. Je tiens donc à souligner la générosité de tous les participants, somnambules ou

non, qui ont accepté de nous ouvrir les portes de leur sommeil, pour le bénéfice de la recherche. À vous qui avez accepté de vous laisser aller au sommeil, ou au contraire de vous en priver, merci!

Merci aux organismes subventionnaires qui ont contribué à rendre ce projet possible, financièrement, humainement. Je ne soulignerai jamais assez l'importance du financement, qui permet, à grande échelle, l'innovation et le développement des connaissances et qui contribue par le fait même au rayonnement de nos universités à l'échelle mondiale. À petite échelle, mais non moins importante, ce soutien permet l'équilibre; il donne le temps et l'espace de réflexion qui est à la base de tout travail de qualité.

Mes mentors cliniques. Vous qui m'avez soutenue et guidée, vous qui inspirez la psychologue que j'aspire à devenir: Marie Leclaire, Gilles Richelieu, Monique Dubé, Nicholas Pesant. Pour la souplesse, l'authenticité, la passion, la bienveillance et la curiosité que vous m'avez insufflé, merci.

Mes amis. À toutes les perles de ma vie, le plus doux et le plus chargé des *merci*. Pour tous les moments où on a parlé de l'éléphant-thèse, mais aussi (et surtout) pour tous les moments où on n'en a pas parlé. La rédaction n'a pas été un marathon en plein désert, et c'est grâce à votre présence.

Ma famille. Partir à la recherche, débiter une recherche, pour mieux revenir à ses sources. Vous êtes la source.

Antoine (et Lionel, bien sûr). Vous êtes le navire de l'expédition. Vous êtes la voile et le vent. Et par-dessus tout, vous êtes ma plus grande découverte.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Positionnement de la thèse

Le somnambulisme consiste en des comportements moteurs complexes qui se produisent au cours du sommeil et qui résultent typiquement en une déambulation nocturne dans un état durant lequel les fonctions cognitives, le jugement et la conscience sont altérés. Cette parasomnie affecte jusqu'à 4% des adultes et représente l'une des causes les plus fréquentes de violence et de blessures auto-infligées liées au sommeil. La physiopathologie du somnambulisme demeure peu documentée à ce jour et il est primordial de parvenir à une meilleure compréhension de ce trouble afin de mieux comprendre la nature des manifestations cliniques et d'en améliorer le diagnostic et le traitement.

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) et les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale sont des méthodes permettant d'obtenir des informations sur la perfusion et la connectivité entre les différentes régions cérébrales. Bien que ces outils aient été largement utilisés pour documenter le sommeil normal, leur apport pour l'étude des troubles du sommeil en général, et pour le somnambulisme en particulier, reste pratiquement inexploré. Ainsi, la thèse a pour objectif la caractérisation de l'activité cérébrale de somnambules, à l'éveil et en sommeil lent profond, à l'aide de ces deux techniques.

La présente thèse propose d'abord une revue de la littérature au niveau de la physiopathologie du somnambulisme, ainsi qu'au niveau des plus récentes évidences permettant la conceptualisation du sommeil normal. À l'articulation de ces éléments suit l'exposé de ses objectifs et de son positionnement par rapport à l'état actuel des connaissances. Les deux études de la thèse sont ensuite présentées dans leur intégralité, sous

forme d'articles. Finalement, les résultats des études sont discutés afin d'en dégager les implications théoriques et cliniques, les limites, de même que les pistes de recherche futures.

1 Sommeil normal et pathologique

1.1 L'étude du sommeil via la polysomnographie

Historiquement, l'étude de l'activité électrique du cerveau humain remonte à Hans Berger qui, en 1929, l'enregistra à l'aide de capteurs disposés sur le scalp (Berger, 1929). Cette technique, qu'il nomma électroencéphalographie (EEG), permet de mesurer les fluctuations d'émissions électriques extracellulaires générées par les influx nerveux en additionnant les potentiels excitateurs et inhibiteurs des milliers de neurones de la région située sous l'électrode.

L'activité électrique est exprimée sous forme de fréquence (Hz) et d'amplitude (μV). Comme elle se calcule à partir d'une sommation des potentiels excitateurs et inhibiteurs, l'amplitude du signal EEG est directement liée au niveau de synchronisation neuronale. Ainsi, plus les neurones s'hyperpolarisent et se dépolarisent de façon synchronisée, plus le signal enregistré sera ample et de basse fréquence. À l'inverse, si cette activité est désynchronisée, le signal enregistré sera de faible amplitude et de haute fréquence (Niedermeyer et da Silva, 2005). Afin d'en faciliter l'étude et la caractérisation, l'activité EEG est regroupée en différentes bandes de fréquences, dont les plus notables chez l'humain sont les bandes delta (< 4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) et gamma (30-100 Hz; Keenan et Hirshkowitz, 2011; Teplan, 2002).

La puissance spectrale mesurée dans ces bandes de fréquences diffère en fonction des différents états fonctionnels, les bandes delta et thêta étant davantage associées au sommeil, alors que les bandes alpha, beta et gamma sont plus caractéristiques de l'éveil (Teplan, 2002). L'étude de l'activité électrique du cerveau est ainsi largement utilisée pour l'étude du sommeil. Celle-ci est enregistrée via la polysomnographie (PSG). La PSG a marqué le développement de la recherche sur le sommeil normal et pathologique, notamment en permettant l'étude et le diagnostic de plusieurs troubles du sommeil. Cet outil comprend au minimum un EEG, dont les électrodes disposées sur le scalp suivant un positionnement standardisé (Jasper, 1958; Teplan, 2002), un électromyogramme, pour mesurer le tonus musculaire, et un électro-oculogramme (EOG), pour mesurer les mouvements oculaires. D'autres mesures y sont ajoutées en fonction des besoins d'évaluation, notamment le rythme cardiaque, les mouvements des jambes, la saturation en oxygène sanguin et l'effort respiratoire (Kushida et al., 2005).

L'analyse visuelle de segments de 20 ou 30 secondes d'enregistrement polysomnographique permet de caractériser l'état fonctionnel du cerveau, et ce, selon des critères établis (Keenan et Hirshkowitz, 2011; Rechtschaffen et Kales, 1968; Silber et al., 2007). Le sommeil est ainsi divisé en deux phases : le sommeil paradoxal (SP) et le sommeil lent (SL). Le SP, aussi dénommé REM (pour *Rapid Eye Movement*), se caractérise par une activité cérébrale semblable à l'éveil, c'est-à-dire de basse amplitude et à haute fréquence. Pour classifier ce stade, en plus de ces caractéristiques EEG, la présence de mouvements oculaires rapides et d'un faible tonus musculaire est nécessaire (Silber et al., 2007). C'est au courant de ce stade que l'activité onirique est la plus présente et la plus riche (Crick et Mitchison, 1983; Hobson, 2009).

Le SL, également nommé NREM (*Non-Rapid Eye Movement*) se divise lui-même en 3 stades, du plus léger (N1) au plus profond (N3; Keenan et Hirshkowitz, 2011). D'abord, le N1 est caractérisé par la présence d'ondes alpha, caractéristiques de l'éveil calme. Comme ce stade fait office de transition entre l'éveil et le sommeil, les ondes alpha laissent peu à peu place à des ondes plus lentes (2-7 Hz), à mesure que le sommeil s'approfondit. Ensuite, le stade N2, un peu plus profond que le N1, constitue la majeure partie du sommeil chez l'adulte. Celui-ci se caractérise par la présence de deux phénomènes EEG favorisant la consolidation du SL: les fuseaux de sommeil et les complexes K. Les fuseaux de sommeil se manifestent sous forme de bouffées transitoires et soudaines d'activité EEG entre 11 et 16 Hz (De Gennaro et Ferrara, 2003; Silber et al., 2007). Les complexes K, eux, sont des ondes bi- ou tri-phasiques de grande amplitude, d'une durée moyenne de 0,63 seconde. Leur amplitude se situe généralement entre 100 et 400 mV, bien qu'aucun critère d'amplitude ne soit nécessaire pour leur cotation (Silber et al., 2007). Ils peuvent apparaître de façon spontanée ou bien être provoqués par une stimulation sensorielle (Silber et al., 2007). Éventuellement, une augmentation des complexes K sera associée à l'entrée dans le stade N3. Ce dernier, communément appelé Sommeil Lent Profond (SLP), est caractérisé par la présence soutenue d'ondes lentes (0,5-2 Hz) et de grande amplitude (>75 Hz). Il s'agit du stade de sommeil le plus profond.

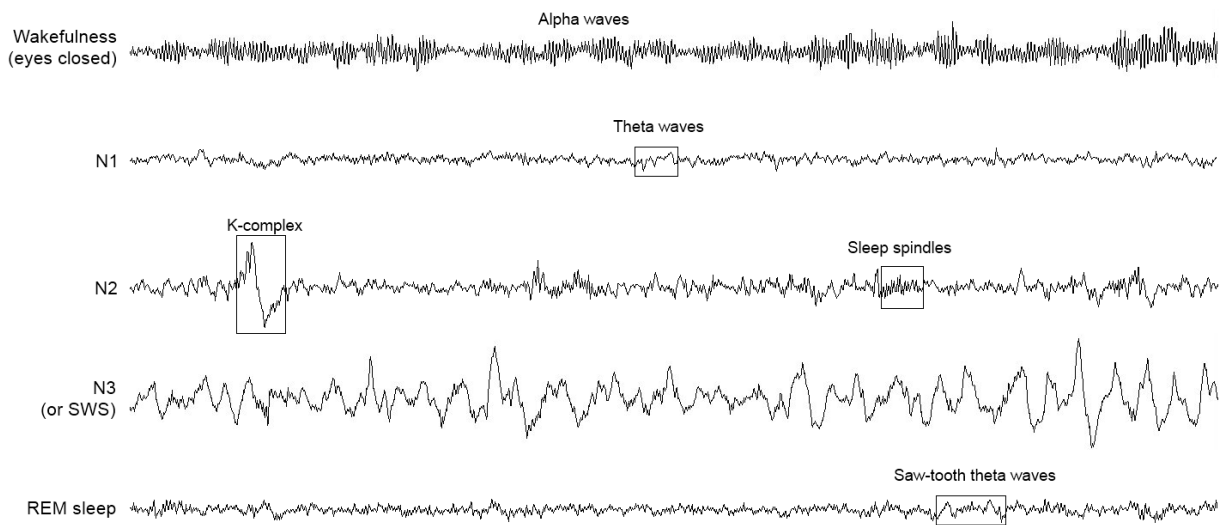


Figure 1 : Extrait d'EEG illustrant les caractéristiques de l'éveil et de chaque stade du sommeil. Tiré de Zadra, Desautels, Petit et Montplaisir (2013)

1.2 Cycles de sommeil et processus de régulation

Les différents stades de sommeil alternent entre eux en suivant une progression typique et se regroupent en cycles contenant chacun une phase de SL et une de SP. Ces cycles durent en moyenne 90 minutes chacun et on retrouve donc 4 à 6 cycles par nuit (Dement et Kleitman, 1957). La durée de chaque stade à l'intérieur d'un cycle change au courant de la nuit. Ainsi, les premiers cycles contiennent des phases de SLP plus longues, alors que celles-ci sont grandement diminuées en fin de nuit. À l'inverse, la durée des phases de SP, très courte en début de nuit, augmente progressivement au courant de la nuit. De manière générale, chez l'adulte, 75% à 80% de la durée d'une nuit est composé de SL, dont 13% à 23% de SLP, tandis que le SP représente 20 à 25% de la nuit (Carskadon et Dement, 2005). Il est à noter que ces proportions sont affectées par différents facteurs influençant le besoin de sommeil, dont l'âge et la privation de sommeil, notamment.

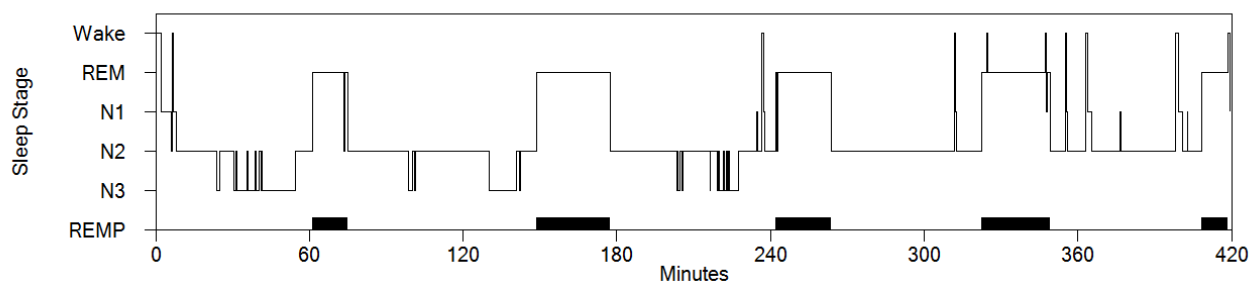


Figure 2 : Exemple d'hypnogramme typique d'un dormeur adulte. Tiré de Zadra et al. (2013)

Depuis les 30 dernières années, un modèle de régulation des cycles éveil-sommeil s'illustre en tant que modèle dominant, étant le plus largement documenté empiriquement. Ce modèle propose l'interaction de deux processus de régulation distincts : le premier, circadien (processus C), et le second, homéostatique (Processus S; Borbely, 1982). Ces deux processus sont constamment en interaction afin de réguler adéquatement les cycles éveil-sommeil (Borbely, 1982; Borbély, Daan, Wirz-Justice et Deboer, 2016). D'abord, le processus circadien est lié aux rythmes biologiques endogènes, dont la régulation de la vigilance et la propension au sommeil font partie. Ce processus est régi par une horloge interne située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (Borbely et al., 2016; Ralph, Foster, Davis et Menaker, 1990). Ensuite, le processus homéostatique, qui représente un besoin physiologique du corps de rééquilibrer le sommeil et l'éveil, est directement lié au temps passé à l'état d'éveil. En effet, le temps passé éveillé fait augmenter la pression homéostatique du sommeil, ce qui entraîne une augmentation conséquente de la propension au sommeil (Borbely, 1982; Borbely et al., 2016). Ce processus étant lié à la profondeur du sommeil, l'activité en ondes lentes en est un marqueur. La pression homéostatique diminue en fonction

du temps passé endormi, tout comme l'activité en ondes lentes, qui est forte en début de nuit, puis diminue en fonction de la diminution du besoin de sommeil.

Il est à noter que la privation de sommeil, en augmentant le temps passé à l'éveil, influence le processus homéostatique et augmente donc la propension au sommeil. Conséquemment, le sommeil de récupération qui suit la période de privation est plus profond et plus consolidé (Borbely, Baumann, Brandeis, Strauch et Lehmann, 1981). Cette augmentation de la propension au sommeil peut d'ailleurs interférer avec le fonctionnement diurne, notamment en provoquant de la somnolence (Balkin, Rupp, Picchioni et Wesensten, 2008; Penetar et al., 1993), des modifications de l'humeur (Pilcher et Huffcutt, 1996) et des altérations au fonctionnement cognitif (Harrison et Horne, 2000).

1.3 Parasomnies

L'étude du sommeil a également permis de documenter ses manifestations anormales et pathologiques, dont les parasomnies font partie. Les parasomnies sont des troubles du sommeil qui ont en commun l'apparition de comportements ou de phénomènes atypiques pendant le sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Certaines d'entre elles surviennent exclusivement pendant le SP, telles que les cauchemars et le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP), alors que d'autres sont associées au SL. Parmi les parasomnies du SL, on retrouve les troubles de l'éveil, qui regroupent trois parasomnies : les éveils confusionnels, les terreurs nocturnes et le somnambulisme. Le regroupement de ces trois troubles dans une même catégorie diagnostique permet de rendre compte de leurs caractéristiques communes, puisqu'ils manifestent tous un état de confusion, une faible réactivité à l'environnement, ainsi qu'un certain niveau d'amnésie rétrograde. Ces troubles

partageraient d'ailleurs des facteurs étiologiques, ainsi que des éléments physiopathologiques (Szelenberger, Niemcewicz et Dabrowska, 2005). Toutefois, ils se distinguent par la complexité de leurs manifestations comportementales et par leur niveau d'activation émotionnelle (Zadra et Pilon, 2012). En effet, les éveils confusionnels sont caractérisés par un état de confusion, sans activation émotionnelle notable, parfois accompagné de mouvements simples. Les terreurs nocturnes, elles, se manifestent par une activation émotionnelle soudaine et intense, accompagnée de changements neurovégétatifs profonds. Le somnambulisme, constitue une forme moins dramatique de trouble de l'éveil que les terreurs nocturnes, bien qu'il partage plusieurs caractéristiques avec celles-ci. Ainsi, il est caractérisé par des comportements plus ou moins complexes, accompagnés d'une activation émotionnelle dont l'intensité varie. En raison de leurs caractéristiques communes, il a été proposé que ces troubles du l'éveil soient conceptualisés sur un continuum plutôt qu'en tant qu'entités cliniques distinctes (Szelenberger et al., 2005; Zadra et Pilon, 2012).

2 Le somnambulisme

2.1 Définition et prévalence

Le somnambulisme est caractérisé par une série de comportements qui sont généralement initiés lors du stade N3 du sommeil lent (SL) et qui sont accompagnés d'un état altéré de conscience (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ces comportements peuvent être simples et stéréotypés, tels que pointer, gesticuler ou s'asseoir dans son lit, mais peuvent également être complexes et nécessiter toute une gamme d'habiletés, telles que s'habiller, jouer d'un instrument de musique ou même conduire un véhicule. Ses manifestations sont donc variées, tout comme la durée d'un épisode, qui peut s'échelonner de

quelques secondes à plusieurs minutes (Masand, Popli et Weilburg, 1995; Zadra et al., 2013). Les épisodes de somnambulisme sont majoritairement associés aux stades de sommeil les plus profonds (N3), bien que certains épisodes puissent être issus du stade N2. Ainsi, ils se produisent le plus souvent au courant du premier tiers de la nuit, le SLP y étant prédominant (Zadra et al., 2013).

Le somnambulisme est commun chez les enfants, si bien que la prévalence à l'enfance s'élève à 22% (Klackenberg, 1982; Petit et al., 2015), avec une prévalence maximale de 13,4%, à l'âge de 10 ans (Petit et al., 2015). Toutefois, le somnambulisme à cet âge est généralement bénin et l'absence de comportements violents ou dérangeants durant les épisodes fait en sorte qu'un traitement est rarement indiqué. La prévalence du somnambulisme diminue drastiquement à l'adolescence (Klackenberg, 1982; Laberge, Tremblay, Vitaro et Montplaisir, 2000) pour atteindre 2-4% à l'âge adulte (Hublin, Kaprio, Partinen, Heikkila et Koskenvuo, 1997; Ohayon, Guilleminault et Priest, 1999; Ohayon, Mahowald, Dauvilliers, Krystal et Leger, 2012). Ainsi, bien que la plupart des enfants atteints voient leur trouble disparaître à l'adolescence, il n'en demeure pas moins que pour 25% d'entre eux, il persistera à l'âge adulte (Hublin et al., 1997). Il est généralement admis qu'hommes et femmes sont atteints en proportion équivalente (Laberge et al., 2000; Ohayon et al., 1999), bien qu'à l'enfance, la prévalence soit légèrement plus élevée chez les garçons (Petit, Touchette, Tremblay, Boivin et Montplaisir, 2007; Shang, Gau et Soong, 2006).

Le somnambulisme chez l'adulte est associé à des conséquences potentiellement graves pour le dormeur et son entourage. En effet, la plupart des adultes consultant pour ce trouble du sommeil le font à la suite de comportements dangereux ou agressifs pendant le sommeil (Moldofsky, Gilbert, Lue et MacLean, 1995; Rauch et Stern, 1986; Schenck, Milner,

Hurwitz, Bundlie et Mahowald, 1989). Un nombre élevé d'entre eux ont rapporté s'être blessés sérieusement ou avoir blessé leur partenaire pendant un épisode (Kavey, Whyte, Resor et Gidro-Frank, 1990; Pressman, 2007a; Rauch et Stern, 1986; Siclari et al., 2010). À cet effet, une étude menée auprès de 50 somnambules chroniques rapporte que 30% d'entre eux auraient subi ou auraient fait subir diverses blessures lors d'au moins un épisode (Guilleminault, Kirisoglu et al., 2005). Le nombre de cas judiciairisés de violence pendant le sommeil est d'ailleurs en hausse (Cartwright, 2004). Les débats légaux entourant l'utilisation du diagnostic de parasomnie comme défense légale pour des cas de violence et même d'homicides témoignent des enjeux soulevés par la question de la conscience des actes et de la responsabilité criminelle lors d'épisodes de somnambulisme. Ils soulignent l'importance de mieux comprendre le somnambulisme et la physiopathologie qui y est associée afin de développer un protocole diagnostique fiable et des traitements adaptés (Cartwright, 2004; Pressman, 2007b).

2.2 Facteurs étiologiques

Le somnambulisme est une condition à l'étiologie complexe et multifactorielle. Les facteurs expliquant la persistance du somnambulisme à l'âge adulte sont encore méconnus (Zadra et al., 2013). À ce jour, différents facteurs étiologiques ont été identifiés, tant au niveau génétique, environnemental, développemental et psychologique. Ces facteurs peuvent être regroupés selon leur rôle prédisposant, contribuant ou précipitant (Bassetti, 2009; Pressman, 2007b).

2.2.1 Facteurs de prédisposition

L'hérédité constitue un facteur de prédisposition important, puisqu'un lien de parenté au premier degré avec une personne atteinte multiplie par 10 le risque d'être soi-même atteint, comparé à la population générale (Kales, Soldatos, Bixler et al., 1980). Ainsi, alors que la prévalence à l'enfance est de 22,5% chez les enfants sans histoire familiale de somnambulisme, celle-ci augmente à 47,4% lorsqu'un parent rapporte un historique en ce sens, et à 61,5%, dans le cas où il s'agit des deux parents (Petit et al., 2015). Il est à noter que des facteurs génétiques sont également impliqués dans la prédisposition au somnambulisme (Hublin et Kaprio, 2003; Lecendreux et al., 2003; Licis, Desruisseau, Yamada, Duntley et Gurnett, 2011). À cet effet, une étude de jumeaux suggère un taux de concordance 1,5 fois plus élevé chez les jumeaux monozygotes que dizygotes pour le somnambulisme infantile et ce taux de concordance est multiplié par 5 chez les somnambules adultes (Hublin et al., 1997). Bien qu'aucun gène n'ait encore été clairement identifié (Dogu et Pressman, 2011), une transmission excessive des allèles *04 et *05 de l'antigène HLA-DQB pourrait être impliquée dans la part génétique de l'étiologie du trouble (Lecendreux et al., 2003).

2.2.2 Facteurs de contribution

La présence d'un trouble de santé mentale ou d'antécédents à ce niveau est plus fréquemment observée chez les somnambules que dans la population générale (Kales, Soldatos, Caldwell et al., 1980; Ohayon et al., 1999; Szelenberger et al., 2005). De plus, un lien a été établi entre le somnambulisme et différents désordres neurologiques tels que le syndrome Gilles de la Tourette, le traumatisme crânien cérébral, l'encéphalite ou la migraine (Hughes, 2007; Mori et al., 1990). Toutefois, le lien entre la psychopathologie et le

somnambulisme demeure faible (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Labelle, Desautels, Montplaisir et Zadra, 2013) et la présence de traumatismes psychologiques majeurs est plutôt rare chez cette population (Hartman, Crisp, Sedgwick et Borrow, 2001). Qui plus est, en l'absence de lien clair au niveau neurochimique ou étiologique, la simple cooccurrence du somnambulisme avec diverses conditions psychiatriques et neurologiques ne permet pas de statuer quant à la spécificité de ce lien.

2.2.3 Facteurs précipitants

L'analyse du tracé polysomnographique des somnambules nous permet de constater une anomalie au niveau du SLP, qui est significativement plus fragmenté chez les somnambules que chez les dormeurs normaux (Blatt, Peled, Gadoth et Lavie, 1991; Espa, Ondze, Deglise, Billiard et Besset, 2000; Gaudreau, Joncas, Zadra et Montplaisir, 2000; Guilleminault, Poyares, Aftab et Palombini, 2001). Bien que les mécanismes sous-tendant le lien entre la fragmentation du SLP et l'occurrence d'épisodes soient peu documentés, il est néanmoins clair que plusieurs facteurs ayant pour conséquence la fragmentation du SLP chez cette population ont aussi pour effet de précipiter les épisodes. La *fragmentation du sommeil* peut être causée par différents facteurs externes, tels que la lumière ou les stimuli auditifs (American Academy of Sleep Medicine, 2014). L'effet précipitant des stimuli auditifs est tel que son intégration à un protocole diagnostique en laboratoire du sommeil a été proposée (Pilon, Montplaisir et Zadra, 2008). Différents facteurs internes peuvent également fragmenter le sommeil et précipiter un épisode, dont les plus notables sont l'apnée du sommeil et le syndrome des Mouvements Périodiques des Jambes en Sommeil (MPJS; Zadra et al. 2013).

Le somnambulisme est associé à une difficulté à maintenir un SLP consolidé, et ce, plus particulièrement en début de nuit, là où la pression de sommeil (processus homéostatique du sommeil) est la plus forte. Ceci est appuyé par de récents travaux investiguant l'effet de la *privation de sommeil* sur l'architecture du sommeil des somnambules. Il a ainsi été démontré que la privation de sommeil, combinée à une période de récupération initiée à une heure circadienne où la propension à l'éveil est plus élevée, augmente significativement le nombre d'éveils pendant le SLP, durant cette période (Pilon et al., 2008; Zadra, Pilon et Montplaisir, 2008). Cet effet est spécifique aux gens rapportant préalablement un historique d'épisodes de somnambulisme. Ainsi, les somnambules seraient particulièrement vulnérables à l'augmentation de la pression de sommeil consécutive à une période de privation et associée à une récupération du sommeil en matinée.

D'autres agents externes ou internes sont impliqués dans le déclenchement d'épisodes. Certains *psychotropes* de la catégorie des neuroleptiques (Scott, 1988), des hypnotiques (Hoque et Chesson Jr, 2009; Lauerma, 1991; Mendelson, 1994; Sansone et Sansone, 2008; Yang, Dollear et Muthukrishnan, 2005) ou des antidépresseurs (Huapaya, 1979; Kawashima et Yamada, 2003; Khawaja, Hurwitz et Schenck, 2008) sont fréquemment associés à l'occurrence d'épisodes de somnambulisme. L'*alcool* est également rapporté comme un facteur précipitant, mais des évidences claires sont manquantes (Pressman, 2007b). Finalement, le *stress* et la *fièvre* sont souvent mis en lien avec l'occurrence d'épisodes (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Hughes, 2007).

2.3 Modèles explicatifs

La physiopathologie du somnambulisme reste peu explorée et, à ce jour, aucun schème explicatif de cette parasomnie ne fait consensus. Dans la classification originale de l'AASM (American Academy of Sleep Medicine, 2014), elle est conceptualisée en tant que *trouble de l'éveil*, suggérant que les épisodes seraient sous-tendus par une transition incomplète entre le sommeil et l'éveil. Toutefois, des évidences plus récentes proposent de revoir cette classification et suggèrent que le somnambulisme serait plutôt un *désordre du sommeil lent profond*, tel qu'appuyé par une architecture du sommeil anormale et des anomalies au niveau de l'activité des ondes lentes. Ci-dessous sont détaillées ces deux conceptualisations.

2.3.1 Le somnambulisme en tant que trouble de l'éveil

La notion de trouble de l'éveil est l'une des hypothèses les plus acceptées dans la littérature et différentes observations appuient cette conceptualisation diagnostique du somnambulisme. En premier lieu, des études effectuées dans les années 1960 ont découvert que des épisodes de somnambulisme pouvaient être provoqués en forçant l'éveil lors du SLP, alors que ces participants se réveillaient complètement lorsque ce protocole était effectué en sommeil paradoxal (Broughton, 1968; Gastaut et Broughton, 1965; Jacobson et Kales, 1967; Kales, Jacobson, Paulson, Kales et Walter, 1966). Plus récemment, il a été démontré que des patrons d'EEG spécifiques caractérisent l'activité cérébrale des somnambules enregistrée immédiatement après l'éveil, que ce soit un simple éveil durant le SLP ou bien un épisode de somnambulisme ou de terreur nocturne (Schenck, Pareja, Patterson et Mahowald, 1998; Zadra, Pilon, Joncas, Rompre et Montplaisir, 2004). Ceci souligne que le somnambulisme pourrait être sous-tendu par des anomalies au niveau du processus normal de transition du sommeil

vers l'éveil, principalement en N3. Ensuite, de l'activité delta, typiquement associée au sommeil, est détectée dans presque la moitié des épisodes issus du SLP et 20% des épisodes issus du stade N2 (Zadra et al., 2004). Ceci suggère qu'un somnambule en plein épisode n'est ni complètement éveillé, comme en témoigne l'absence d'insight ou de conscience des actes, mais ni complètement endormi, vu les manifestations comportementales et sa capacité à interagir avec l'environnement. Ces observations soulignent également la présence de déficits au niveau des processus normaux d'éveil.

Des études portant sur l'effet de stimulations auditives sur le déclenchement d'épisodes de somnambulisme appuient également la classification de cette parasomnie dans les troubles de l'éveil. Il a été démontré que la stimulation auditive durant le SLP pouvait induire des épisodes de somnambulisme chez les gens prédisposés (Pilon et al., 2008). Il est intéressant de noter que l'intensité du stimulus pouvant entraîner un épisode chez les somnambules est sensiblement la même que celle provoquant un éveil complet chez les participants contrôles (environ 50 dB). Pourtant, il n'existe pas de différences significatives entre les seuils auditifs provoquant l'éveil chez ces deux populations (Pilon, Desautels, Montplaisir et Zadra, 2012). Ainsi, les somnambules ne seraient pas plus difficiles à éveiller que les dormeurs normaux, mais réagiraient plutôt de façon anormale aux stimuli auditifs censés provoquer un éveil complet, ce qui appuie la classification dans la catégorie diagnostique des troubles de l'éveil.

2.3.2 Le somnambulisme en tant que désordre du sommeil lent profond

D'un autre côté, différentes observations permettent d'appuyer l'hypothèse selon laquelle le somnambulisme serait sous-tendu par des anomalies au niveau du SLP. D'abord, lorsque comparée aux dormeurs normaux, l'activité en ondes lentes (puissance spectrale ≤ 4

Hz) des somnambules est répartie différemment au courant de la nuit (Espa et al., 2000) et une diminution de celle-ci est observable durant les premiers cycles de sommeil (Gaudreau et al., 2000; Guilleminault et al., 2001). Le lien entre les ondes delta hypersynchronisées, qui sont des ondes delta continues et à haut-voltage ($> 150\text{-}\mu\text{V}$) observables durant le SLP, et le somnambulisme a aussi été investigué. Il en ressort que celles-ci sont généralement plus nombreuses lors du SLP des somnambules que chez les dormeurs normaux (Pilon, Zadra, Joncas et Montplaisir, 2006).

Plusieurs études soutiennent que des changements spécifiques au niveau de l'activité EEG caractérisent la fenêtre de SLP qui précède le déclenchement des épisodes. En effet, au courant des 20 secondes précédant l'épisode, une augmentation de l'activité en ondes lentes (Espa et al., 2000) et de l'activité en très basse fréquence (0.25-2 Hz; Guilleminault et al., 2001) est enregistrée. À l'intérieur de cette même fenêtre temporelle, une augmentation des oscillations lentes de haute amplitude ($< 1\text{ Hz}$) a également été rapportée (Jaar, Pilon, Carrier, Montplaisir et Zadra, 2010). Il est à souligner que ces observations semblent être spécifiques aux épisodes. En effet, lorsque comparée à la période précédant un micro-éveil chez les somnambules, l'augmentation de l'activité en ondes lentes et de la densité des oscillations lentes est spécifique à la période précédant le déclenchement d'un épisode (Perrault, Carrier, Desautels, Montplaisir et Zadra, 2014). Il a été proposé que ces manifestations, qui représentent une amplification de certaines caractéristiques typiques du SLP, puissent refléter une réaction corticale à l'activation cérébrale propre à un épisode (Zadra et al., 2013). Ainsi, lorsque comparés à des éveils normaux, les épisodes de somnambulisme sont précédés d'un approfondissement du sommeil, tel qu'indiqué par une plus grande densité spectrale de l'activité en ondes lentes et une plus grande densité des oscillations lentes (Perrault et al.,

2014). Cet approfondissement du sommeil, spécifique aux épisodes de somnambulisme, semble s'installer assez graduellement au courant des minutes précédant l'épisode, plutôt que de façon abrupte immédiatement avant celui-ci. Ces données ouvrent donc un questionnement quant aux mécanismes en jeu dans la survenue des épisodes de somnambulisme spontané.

Une augmentation du nombre de patrons d'alternance cyclique chez les somnambules, séquences périodiques de l'activité EEG qui constituent un marqueur d'instabilité du sommeil lent (Zucconi, Oldani, Ferini-Strambi et Smirne, 1995), est également observable, et ce, même lors de nuit sans épisodes (Guilleminault, Lee et al., 2005; Zucconi et al., 1995). Ce type de patron d'EEG pourrait être mis en lien avec la fragmentation du SLP qui sous-tend l'occurrence des épisodes (Guilleminault, 2006; Guilleminault, Kirisoglu, da Rosa, Lopes et Chan, 2006). En effet, l'absence de continuité du sommeil est un marqueur important du somnambulisme et elle affecte spécifiquement le SLP. Celui des somnambules se caractérise par une augmentation du nombre d'éveils, alors que cette hausse n'est pas observable lors des autres stades de sommeil (Blatt et al., 1991; Espa et al., 2000; Gaudreau et al., 2000).

Cette fragmentation du SLP se manifeste d'ailleurs en réponse à la privation de sommeil. Chez un dormeur régulier, la privation de sommeil entraîne une nuit de récupération caractérisée par un SLP plus consolidé (moins fragmenté), ce qui peut être vu comme le résultat de l'augmentation de la pression homéostatique pour le sommeil (Borbely et al., 1981). Pourtant, ceci n'est pas observable chez les somnambules, chez qui la privation de sommeil entraîne plutôt une fragmentation encore plus prononcée du SLP lors de la nuit de récupération, lorsque comparée à une nuit standard. Tel que présenté précédemment, l'augmentation de la fréquence et la complexité des épisodes à la suite de la privation de

sommeil est bien documentée. Il est donc probable que ses conséquences sur l'architecture du SLP soient directement liées à la physiopathologie du trouble et à ses manifestations.

Ainsi, le somnambulisme est associé à plusieurs anomalies au niveau du SLP, ce qui souligne l'importance de reconsidérer la description originale de cette parasomnie en tant que trouble de l'éveil, qui pourrait ne pas rendre justice à la complexité des facteurs la sous-tendant.

3 Le sommeil, de global à local

La recherche sur les parasomnies s'effectue dans un cadre conceptuel où la compréhension du sommeil en tant qu'état physiologique évolue. Conséquemment, l'étude du somnambulisme est influencée par ces schèmes de compréhension, tout comme les découvertes sur les parasomnies contribuent à faire évoluer la compréhension du sommeil. Le sommeil a longtemps été vu comme un phénomène global et la classification de ses stades, élaborée par Rechtschaffen et Kales (1968), subsiste depuis plus de quarante ans. Toutefois, des données récentes ont amené plusieurs chercheurs à critiquer le schème de compréhension actuel (Himanen et Hasan, 2000) et à proposer une vision du sommeil comme phénomène davantage local (Genzel et Dresler, 2012; Nir et al., 2011), point de vue qui sera présenté en détails à la section 4.3. Afin de documenter cette conceptualisation du sommeil et mettre en relief la variabilité de l'activité cérébrale nocturne, différentes méthodes sont particulièrement indiquées, dont les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale et la neuroimagerie fonctionnelle cérébrale. Ces techniques sont particulièrement adaptées à ce type d'études, puisqu'elles permettent de documenter l'activité cérébrale en fonction des différentes régions et des liens entre celles-ci.

3.1 Analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale

La connectivité fonctionnelle cérébrale peut être définie comme la corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques distants spatialement (Cooray, Hyllienmark et Brismar, 2011). Ce type d'analyse permet, notamment, d'investiguer les différences de cohérence et de synchronisation de phase des signaux cérébraux. Ainsi, elle procure une estimation des relations fonctionnelles qu'entretiennent différentes régions cérébrales à un moment déterminé (Nunez et al., 1997). Ce type d'analyse est particulièrement indiqué pour étudier le sommeil, car cet état physiologique minimise plusieurs sources de variabilité inter-sujet qui ont pour conséquence de confondre les analyses de signaux à l'éveil (Langheim, Murphy, Riedner et Tononi, 2011). De cette façon, les analyses de connectivité fonctionnelle permettent d'émettre des hypothèses sur la communication entre les différentes aires cérébrales, et ce, lors de chacun des stades de sommeil.

La connectivité fonctionnelle cérébrale est une méthode d'analyse n'ayant jamais encore été exploitée pour documenter la physiopathologie du somnambulisme. Par contre, plusieurs études se sont intéressées à l'investigation du SLP normal à l'aide de méthodes de connectivité fonctionnelle cérébrale. Ces études se distinguent par le type de données qui a été analysé, puisque ces analyses peuvent être appliquées tant sur des données électrophysiologiques que sur des données d'imagerie fonctionnelle cérébrale.

3.1.1 Connectivité fonctionnelle cérébrale des signaux électrophysiologiques

La connectivité cérébrale en EEG se définit comme la corrélation temporelle, en termes de dépendance statistique, de l'activité EEG enregistrée à l'aide d'électrodes à différents endroits sur la surface du crâne (Fingelkurts et Kahkonen, 2005; Sakkalis, 2011). La connectivité fonctionnelle cérébrale offre des informations complémentaires à la puissance

spectrale. En effet, alors que la puissance spectrale est une mesure locale qui se calcule à l'aide d'un seul capteur, la cohérence est une mesure de la *relation* entre deux ensembles de données, qui se calcule en mesurant le couplage entre deux signaux en provenance de capteurs différents. Étant donnée les mesures de normalisation qui la sous-tendent, la cohérence ne dépend donc pas de la puissance individuelle des deux signaux. Ainsi, des oscillations rythmiques à puissance élevée sur deux capteurs mais non synchrones entre eux donneraient lieu à une cohérence faible. À l'inverse, une cohérence élevée peut être observée même dans les bandes de fréquence où la puissance spectrale est basse. Bien que peu utilisé dans le domaine des parasomnies, ce type d'analyse a permis de caractériser le sommeil normal et ses différents stades en fonction des changements de connectivité qui s'y opèrent. Ainsi, le SLP des dormeurs réguliers est associé à une cohérence élevée sur tout le spectre de fréquence, et ce, à la fois pour la cohérence intra et inter hémisphérique (Achermann et Borbely, 1998a, 1998b). La cohérence en dessous de 5 Hz est notamment élevée et distribuée sur toutes les électrodes durant le premier cycle de SLP (Duckrow et Zaveri, 2005) et des pointes de cohérence élevée dans la bande de fréquence delta (1-2 Hz) sont observées tout au long des cycles en SLP (Achermann et Borbely, 1997, 1998a). Malgré une puissance spectrale faible lors du premier cycle de SLP dans les bandes alpha (8.00–12.00 Hz) et sigma (12.00–14.00 Hz), la cohérence dans ces bandes de fréquence est équivalente ou même supérieure à la cohérence en delta (Duckrow et Zaveri, 2005). Il est également à noter que le premier cycle de SLP est caractérisé par une cohérence accrue en alpha dans les régions frontales et centrales, ainsi que par une cohérence élevée en sigma au niveau des régions centrales postérieures (Duckrow et Zaveri, 2005). Globalement, ces études soulignent que des changements de connectivité fonctionnelle cérébrale peuvent être observés dans des régions spécifiques et à

l'intérieur de bandes de fréquence qui ne sont pas typiquement associées au SLP. Ainsi, cette littérature souligne que le sommeil est un état complexe où des phénomènes électrophysiologiques locaux peuvent être observés.

3.1.2 Connectivité fonctionnelle cérébrale en imagerie

Les analyses de connectivité fonctionnelle en imagerie fournissent des informations sur les réseaux de connectivité associés à différents états cérébraux et stades de sommeil. Les études s'étant penchées sur la connectivité fonctionnelle cérébrale en lien avec le sommeil normal ont mis à jour des changements de connectivité spécifiquement associés à la transition de l'état d'éveil vers le SLP, en passant par le sommeil léger. Ainsi, le passage de l'état d'éveil au sommeil léger est caractérisé par une connectivité thalamo-corticale réduite et une augmentation de la connectivité cortico-corticale (Spoormaker et al., 2010). Puis, lors du passage du sommeil léger vers le sommeil profond, la connectivité cortico-corticale est réduite elle aussi (Spoormaker et al., 2010).

Plusieurs auteurs se sont intéressés au lien entre la connectivité fonctionnelle cérébrale et les fluctuations de vigilance caractéristiques à différents états de conscience. En effet, la baisse de conscience liée à différents états tels que le sommeil a été associée à des changements au niveau de la connectivité fonctionnelle cérébrale qui suggèrent une diminution du traitement de l'information. Ainsi, le SLP est caractérisé par une modification de l'organisation hiérarchique cérébrale, de larges réseaux de connectivité vers une organisation plus locale en unités indépendantes de connectivité régionale. Cette modification est reflétée par un ratio de « clustering » élevé et une faible connectivité inter-modulaire (Boly et al., 2012; Ferri, Rundo, Bruni, Terzano et Stam, 2007, 2008; Tagliazucchi et al., 2013).

La relation entre les différents états de conscience et la connectivité fonctionnelle cérébrale a été testée expérimentalement en utilisant la Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT) et l'EEG à haute densité afin d'étudier la propagation d'une stimulation du cortex prémoteur à travers différentes régions cérébrales, à l'éveil et lors du SLP. Lorsque comparée à la propagation de la stimulation à l'éveil, la stimulation SMT lors du SLP produit une réponse forte, mais qui ne se propage pas à l'extérieur du site de stimulation (Massimini et al., 2005). Ainsi, la diminution de conscience associée à certains stades de sommeil pourrait être liée à une diminution de la connectivité au niveau cortical (Massimini et al., 2005). Il est à noter que ces changements au niveau de la connectivité fonctionnelle cérébrale sont liés à certains paramètres électrophysiologiques du sommeil.

En effet, ce type d'analyse nous apprend que les ondes lentes voyagent de l'avant vers l'arrière dans le cerveau (Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill et Tononi, 2004; Nir et al., 2011) et que celles-ci constituent un phénomène local (Massimini, Tononi et Huber, 2009). D'ailleurs, une forte interaction des ondes lentes est observée au niveau fronto-temporal et pariétal gauche, particulièrement lors du SLP en début de nuit (Langheim et al., 2011). Un lien direct a également été observé entre l'augmentation de la puissance spectrale en delta durant le SLP et la réduction de la connectivité inter-modulaire associée à ce stade de sommeil (Tagliazucchi et al., 2013).

D'ailleurs, l'intégration générale de l'information au niveau cérébral, qui quantifie l'information échangée entre les principaux réseaux fonctionnels cérébraux, est corrélée négativement à l'activité en ondes lentes lors de ce même stade de sommeil (Boly et al., 2012). Ainsi, la réduction de la connectivité fonctionnelle pourrait empêcher l'intégration de

l'information entre les différents modules fonctionnels et contribuer à la diminution de la conscience pendant le SLP (Boly et al., 2012; Spoormaker et al., 2010). Ces résultats suggèrent donc que la diminution de la conscience liée à certains stades du sommeil pourrait être liée à une diminution de la connectivité cérébrale sur de longs réseaux (Massimini et al., 2005). En soulignant le caractère local des phénomènes de connectivité en sommeil et leur relative indépendance par rapport aux changements en puissance spectrale, ces données appuient une vision du sommeil en tant que phénomène local.

3.2 Neuroimagerie cérébrale fonctionnelle

Les techniques de neuroimagerie impliquant l'utilisation de radiotraceurs, tels que la tomographie par émission de positrons (TEP) et la tomographie par émissions monophotoniques (TEMP) permettent d'obtenir des informations sur le fonctionnement, le métabolisme et le statut moléculaire des tissus et des organes (Lorberboym, 2013). À l'origine, la TEP était préférée pour sa meilleure résolution et ses images plus claires que la TEMP, bien qu'elle soit plus dispendieuse que cette dernière (Holman et Devous, 1992). Toutefois, le développement de technologies récentes et de techniques de traitement d'images optimisées a permis à la TEMP de devenir un outil de choix pour l'étude de l'activité cérébrale, avec une résolution pouvant atteindre 1 à 2 mm.

La TEMP est un outil qui permet d'obtenir des informations sur différents organes en faisant tourner une caméra gamma autour du patient, de façon circulaire ou elliptique, afin d'obtenir des informations provenant de différents angles et permettant de former une reconstitution tridimensionnelle de la diffusion du radiotraceur (Lorberboym, 2013). Appliquée au cerveau, elle peut être utilisée pour mesurer la perfusion cérébrale en mesurant le flot sanguin cérébral régional (FSCr) par voxel (Kapucu et al., 2009). Les études en

neuroimagerie s'intéressent typiquement à la localisation de réseaux neuronaux impliqués dans la réalisation de tâches cognitives diverses. Toutefois, il est également possible d'utiliser cette technologie pour étudier la distribution de l'activité cérébrale associée à un état physiologique, en le perturbant le moins possible par des manipulations expérimentales. C'est ainsi que différentes études se sont intéressées à l'activité cérébrale associée au sommeil (Maquet, 1997).

Les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis de caractériser l'activité cérébrale durant les différents stades du sommeil. Tout comme les études en connectivité fonctionnelle cérébrale, plusieurs études en imagerie appuient une vision du sommeil comme phénomène local plutôt que global. En effet, bien qu'il soit admis que la perfusion cérébrale diminue globalement lors du SLP, celle-ci diminue davantage dans certaines régions au niveau du cortex préfrontal et orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur, du precuneus, des ganglions de la base, du thalamus et de l'hypothalamus (Dang-Vu et al., 2010; Maquet, 1997). Ces données suggèrent que les processus sous-tendant le SLP sont modulés en fonction des régions cérébrales. Ceci est également appuyé par les travaux de Braun et al. (1997) qui, à l'aide la TEP, ont associé le SLP à une désactivation sélective des aires associatives hétéromodales ainsi qu'à une préservation de l'activité des aires sensorielles primaires et secondaires. Ici également, ces résultats suggèrent que le SLP n'est pas simplement associé à une diminution générale de l'activité neuronale et qu'une compréhension étoffée doit inclure une étude approfondie des phénomènes locaux de connectivité fonctionnelle cérébrale.

3.3 Le sommeil local : perspective évolutive et neuro-modulation

Le sommeil est un état physiologique hétérogène lors duquel chaque stade est associé à une signature physiologique distincte et à des fonctions qui lui sont propres. Le SLP est

considéré comme le stade de sommeil le plus profond, durant lequel l'activité cérébrale est au plus bas et le sujet, le plus déconnecté de son environnement. Pourtant, et tel qu'illustré par la multitude d'études citées ci-haut, le SLP est un stade de sommeil complexe durant lequel s'orchestrent de multiples phénomènes locaux au niveau cérébral. Ainsi, bien que le SLP soit le stade de sommeil le plus éloigné de l'éveil en termes de manifestations comportementales, celui-ci est sous-tendu par une coexistence de circuits favorisant l'éveil et d'autres favorisant le sommeil (Halasz, Kelemen et Szucs, 2013). En effet, ce phénomène a été largement documenté chez des dormeurs réguliers, à l'endormissement, lors des transitions de stades ainsi qu'en SLP (Magnin et al., 2010; Nobili et al., 2012; Nobili et al., 2011; Peter-Derex, Magnin et Bastuji, 2015; Sarasso et al., 2014). Ceci permet de conserver un lien avec l'environnement et de différencier le sommeil du coma, en plus d'assurer sa réversibilité. Cette propriété intrinsèque du cerveau pourrait donc servir à garantir un équilibre optimal entre la continuité du sommeil et la détection de menaces potentielles dans l'environnement.

Le SLP étant sous-tendu par l'action complémentaire et simultanée de ces deux forces, l'excitation peut être considérée comme une partie intégrante de la diminution de l'activité cérébrale qui est caractéristique du SLP (Halasz et al., 2013). L'effet de stimulations sensorielles pendant le SLP permet de bien illustrer ce phénomène. En effet, il a été démontré que dans des conditions favorisant un approfondissement du sommeil, c.-à-d. en situation de forte pression homéostatique pour le sommeil, une stimulation sensorielle peut entraîner une réponse paradoxale d'approfondissement du sommeil, telle qu'une augmentation de l'activité en ondes lentes (Halasz et al., 2013).

La coexistence en SLP de forces qui promeuvent le sommeil et l'éveil se manifeste également au niveau de l'activité des neurotransmetteurs impliqués dans la génération et le maintien du SLP. En effet, les systèmes GABAergique et cholinergique, le premier inhibiteur et le second excitateur, agissent ensemble durant le SLP. Ces deux systèmes, grâce à leurs projections différentes, orchestrent les changements d'activité corticale et comportementale tout au long du cycle éveil-sommeil (Hassani, Lee, Henny et Jones, 2009; Jones, 2004).

D'un côté, le système GABAergique, qui constitue le principal inhibiteur dans le cerveau en régissant l'acide γ -aminobutyrique, sous-tend la déconnexion corticale en NREM. Contrairement aux autres neurotransmetteurs, les GABA sont plus actifs en NREM que pendant les autres stades de sommeil ou à l'éveil (Siegel, 2004). Ils sont d'ailleurs corrélés positivement à la puissance spectrale en delta (Hassani et al., 2009; Manns, Alonso et Jones, 2000) et négativement au signal BOLD (Donahue, Near, Blicher et Jezzard, 2010; Muthukumaraswamy, Edden, Jones, Swettenham et Singh, 2009), une mesure reflétant les variations transitoires d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité cérébrale (Logothetis et Wandell, 2004). De pair avec le système cholinergique, il régule l'activité corticale et le tonus musculaire pendant le cycle éveil-sommeil. Les GABA favorisent ainsi le sommeil en inhibant directement le système cholinergique.

Le système cholinergique, d'un autre côté, est associé aux états d'éveil, à l'activité de haut voltage et à la désynchronisation de l'activité cérébrale (Celesia et Jasper, 1966; Kanai et Szerb, 1965; Siegel, 1990). L'inactivité de ce système permet le sommeil et son activité est donc à son plus bas pendant durant le NREM. Étant en charge des phénomènes d'éveil et de vigilance, ce système est impliqué dans les transitions du SLP à l'éveil, ainsi que dans le

traitement de stimuli sensoriels en NREM (Irmak et de Lecea, 2014). La stimulation de ce système provoque d'ailleurs une transition du SLP à l'éveil (Irmak et de Lecea, 2014).

Il est finalement à noter que l'activité du système sérotoninergique, impliqué dans le mouvement et le tonus musculaire, diminue graduellement en sommeil jusqu'à cesser complètement en stade REM, où on observe une atonie musculaire totale (Juszczak et Swiergiel, 2005). L'activité sérotoninergique est corrélée avec le tonus musculaire, mais pas avec le niveau de vigilance, qui est indépendant de l'activité de ce système. Ainsi, ce système est également lié aux manifestations du NREM, spécifiquement en ce qui a trait à la diminution de tonus musculaire caractéristique du sommeil.

Bref, la vision du sommeil comme phénomène local est également appuyée par des évidences récentes qui soulignent que le SLP normal se caractérise par une coexistence entre des patrons d'activité associés à l'éveil et d'autres associés au sommeil. Ce phénomène, qui sert vraisemblablement une fonction évolutive, est soutenu par l'action conjointe de neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs.

4 Élaboration du projet de thèse et positionnement par rapport à l'état des connaissances

Le présent projet s'inscrit, d'un côté, dans un contexte où la classification du somnambulisme en tant que trouble de l'éveil est questionnée et sa physiopathologie, peu documentée. D'un autre côté, la compréhension de cette parasomnie est indissociable de la conceptualisation du sommeil normal, qui a pour sa part grandement évolué dans les dernières années. Les études récentes s'étant intéressées aux phénomènes locaux du sommeil soulignent

l'importance d'explorer ce type de phénomènes chez les somnambules. En effet, dans la mesure où cette parasomnie elle-même pourrait constituer un état où coexistent le sommeil et l'éveil, ceci permettrait de documenter les mécanismes sous-tendant l'occurrence d'épisodes et de mieux comprendre comment les gens atteints diffèrent des dormeurs réguliers.

4.1 Le rôle des neurotransmetteurs dans la physiopathologie du somnambulisme

Tel que présenté précédemment, les états de veille et de sommeil sont liés à l'activité de différents neurotransmetteurs, dont l'action conjointe permet de moduler l'alternance entre ces états. Le somnambulisme étant caractérisé par des manifestations d'éveil lors du SLP, l'implication de différents neurotransmetteurs dans la physiopathologie du somnambulisme a été investiguée.

D'abord, il a été suggéré que l'activité GABAergique pourrait être liée au somnambulisme. En effet, plusieurs études de cas ont rapporté des épisodes de somnambulisme chez des dormeurs réguliers à la suite de la prise de Zolpidem, une médication hypnotique agissant sur l'activité GABAergique (Hoque et Chesson Jr, 2009; Sattar, Ramaswamy, Bhatia et Petty, 2003). Bien que les mécanismes sous-tendant cet effet secondaire restent à élucider, une modification de l'activité des GABA pourrait être liée à celui-ci. En effet, les GABA étant en partie responsables de la régulation et de la consolidation du SLP, le Zolpidem, en agissant sur ces neurotransmetteurs, pourrait favoriser l'occurrence d'épisodes chez certaines personnes (Hoque et Chesson Jr, 2009; Juszczak et Swiergiel, 2005). Plus précisément, il a été proposé que le Zolpidem, en désensibilisant les récepteurs GABA sur les neurones sérotoninergiques, puisse créer une fenêtre temporelle favorable à

l'occurrence d'épisodes. Cette période, caractérisée par un délai entre la désensibilisation des récepteurs GABAergique et la diminution compensatoire du relâchement de la sérotonine, constituerait un contexte favorable aux épisodes (Juszczak et Swiergiel, 2005). Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par une étude en SMT qui suggère que les somnambules, ayant une hypoexcitabilité de certains circuits inhibitoires cérébraux, pourraient avoir des anomalies fonctionnelles au niveau des circuits GABAergiques et cholinergiques (Oliviero et al., 2007).

Tel que souligné par cette même étude, des anomalies au niveau du système cholinergique pourraient aussi être impliquées dans la physiopathologie du somnambulisme (Oliviero et al., 2007). L'acétylcholine jouant un rôle important dans l'activation du cortex frontal propre aux phénomènes d'éveil, elle pourrait expliquer l'activation comportementale associée aux épisodes. Une étude en épilepsie a d'ailleurs noté une mutation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine « nAChR » chez les gens souffrant d'épilepsie frontale à crises nocturnes (ADNFLE; Itier et Bertrand, 2002), dont les manifestations partagent plusieurs caractéristiques avec le somnambulisme. Il a ainsi été proposé que des anomalies du système cholinergique pourraient être un trait commun entre ces patients et ceux souffrant de somnambulisme (Halasz et al., 2013).

Finalement, un lien entre des dysfonctions sérotoninergique et le somnambulisme a également été suggéré (Barabas, Ferrari et Matthews, 1983; Juszczak et Swiergiel, 2005). Un des rôles principaux du système sérotoninergique réside dans son implication au niveau du mouvement et du tonus musculaire. Ainsi, la sérotonine facilite l'occurrence de mouvements simples et stéréotypés, et ce, indépendamment du niveau d'éveil (Jacobs, Martin-Cora et

Fornal, 2002). Cette fonction suggère que l'activité sérotoninergique pourrait être associée à des comportements moteurs même dans un contexte de faible niveau de vigilance, ce qui est congruent avec les manifestations du somnambulisme. À cet effet, l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie du somnambulisme est suggérée par une étude sur l'effet de l'injection de sérotonine chez des rats. Cette étude montre que l'injection de sérotonine chez des rats provoque, chez la moitié d'entre eux, une coexistence entre des comportements moteurs et de l'activité dans la bande de fréquence delta, ce qui est consistant avec les manifestations d'un épisode de somnambulisme (Cape et Jones, 1998). L'hypothèse d'un lien entre la sérotonine et le somnambulisme est également appuyée par l'observation d'un lien entre plusieurs facteurs affectant la transmission sérotoninergique et l'occurrence d'épisodes, dont l'apnée du sommeil et la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS; Juszcak et Swiergiel, 2005). Il est d'ailleurs à noter que le lien entre l'apnée du sommeil et le somnambulisme pourrait prendre source dans une dysfonction de la régulation des récepteurs 5-HT, justement liés aux mouvements automatiques, chez les somnambules (Espa, Dauvilliers, Ondze, Billiard et Besset, 2002; Juszcak et Swiergiel, 2005). La survenue d'un événement respiratoire pourrait alors provoquer une augmentation de l'activité sérotoninergique et donc favoriser la survenue d'un épisode.

Bref, les études portant sur l'implication de neurotransmetteurs tels que les GABA, l'acétylcholine et la sérotonine dans la physiopathologie du somnambulisme suggèrent que des anomalies au niveau de ces systèmes pourraient contribuer à l'occurrence des épisodes. Ces neurotransmetteurs étant liés aux états de veille, ces anomalies pourraient refléter un déséquilibre entre les forces excitatrices et inhibitrices qui assurent la consolidation du SLP.

4.2 Le somnambulisme en tant qu'état de coexistence entre le sommeil et l'éveil

Au-delà des anomalies neuromodulatoires qui y sont associées, les manifestations du somnambulisme fournissent en elles-mêmes une fenêtre de compréhension du sommeil en tant que phénomène local. En effet, cette parasomnie se manifeste par des épisodes pendant lesquels coexistent un état de sommeil et un éveil apparent, à la fois au niveau comportemental et au niveau cérébral. Ainsi, pendant un épisode, certaines régions cérébrales manifestent des patrons d'activité typique du SLP, alors que d'autres régions montrent des patrons d'éveil. Ceci a été démontré par la seule étude en neuro-imagerie à avoir été conduite auprès de somnambules endormis (Bassetti, Vella, Donati, Wielepp et Weder, 2000). À l'aide d'un appareil TEMP et avec un traceur ^{99m}Tc -ECD, la distribution du FSCr durant l'épisode d'un somnambule chronique âgé de 16 ans a été comparée avec le FSCr associé au SLP régulier. Une augmentation de 25% du FSCr dans le cortex cingulaire postérieur et dans la partie antérieure du cervelet (vermis) lors d'un épisode de somnambulisme a alors été constatée. Ces résultats suggèrent que les manifestations comportementales liées à un épisode de somnambulisme pourraient être liées aux différents patrons d'activation du cortex cingulaire, ce dernier étant impliqué dans la modulation des comportements en réponse aux processus émotionnels. Une diminution du FSCr a également été observée dans les aires associatives frontopariétales, lorsque comparé aux patrons liés à l'éveil dans la population normale. Comme ces patrons sont également présents lors du SLP de participants normaux, ces données soutiennent la théorie selon laquelle le somnambulisme se caractériserait par une dissociation entre une conscience toujours endormie et des patrons liés à l'éveil dans les aires motrices.

Ces patrons d'activation pourraient également expliquer le manque de conscience et de jugement ainsi que la confusion et l'amnésie qui caractérisent la plupart des épisodes.

Les changements au niveau de l'activité cérébrale précédant le déclenchement des épisodes suggèrent que cet état de coexistence entre le sommeil et l'éveil pourrait s'installer avant même les manifestations observables des épisodes. À l'aide de la stéréo-électro-encéphalographie, Terzaghi et al. (2009) ont noté la présence d'activité Beta (typiquement associée à la vigilance et à l'éveil) dans les régions motrices et cingulaires, de pair avec des augmentations transitoires d'activités delta (associé au SLP), et ce, 5 secondes avant le déclenchement d'un épisode. Cette coexistence entre l'éveil et le sommeil perdurait d'ailleurs pendant l'épisode, ce qui rejoint l'observation faite par l'équipe de Bassetti et al. (2000). La tomographie électromagnétique (eLORETA; Pascual-Marqui et al., 2011) a également permis d'observer des marqueurs d'activation cérébrale précédant les épisodes, plus précisément une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence beta (24-30 Hz) au courant des 4 secondes précédant leur déclenchement (Januszko et al., 2015).

Il est d'ailleurs à noter qu'une étude récente s'est intéressée à la localisation des changements de l'activité en ondes lentes au courant de la nuit, qui ont été bien documentés chez les somnambules (Espa et al., 2000; Gaudreau et al., 2000; Guillemainault et al., 2001). Cette étude révèle une diminution locale de l'activité en ondes lentes dans les régions centrales et postérieures, plus précisément au niveau des cortex cingulaire, moteur et sensori-moteur (Castelnovo et al., 2016). Ces résultats soulignent que des différences locales d'activité cérébrale sont perceptibles non seulement en lien direct avec l'occurrence des épisodes, mais également lors du SLP sans épisode, chez cette population. Donc, le sommeil des

somnambules est marqué par de multiples manifestations de sommeil local, à la fois pendant le SLP sans épisode, pendant la période précédant immédiatement les épisodes, ainsi que pendant les épisodes eux-mêmes.

L'étude approfondie du SLP des somnambules à l'aide des techniques présentées précédemment, c.-à-d. les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale et la neuroimagerie fonctionnelle, permettrait de mieux documenter le somnambulisme, ce qui est particulièrement pertinent étant donné les évidences récentes suggérant que cette parasomnie serait sous-tendue par une coexistence entre le sommeil et l'éveil. Pourtant, ce domaine demeure quasi inexploré à ce jour. De plus, à la lumière des données récentes sur les caractéristiques locales du sommeil, ceci permettrait également de mieux documenter les mécanismes sous-tendant la dérégulation de cette propriété intrinsèque du sommeil. C'est à partir de ces constats que le projet ci-présent fut élaboré.

4.3 Étude 1 : Connectivité fonctionnelle cérébrale précédant le déclenchement d'un épisode de somnambulisme

Tel que présenté précédemment, un état de coexistence entre l'éveil et le sommeil est de plus en plus documenté en lien avec le somnambulisme, notamment durant les épisodes et dans la période précédant immédiatement leur déclenchement. À la lumière des études récentes sur le sommeil normal révélant l'aspect local du sommeil, l'étude de l'activité locale et de l'interaction entre les différentes régions cérébrale chez les somnambules est tout à fait pertinente. L'analyse des données EEG en sommeil à l'aide de techniques de connectivité fonctionnelle cérébrale est de plus en plus utilisée pour étudier les aspects locaux du sommeil

normal. Toutefois, leur apport reste pratiquement inexploré dans le domaine des parasomnies. Ainsi, l'étude 1 avait pour objectif la caractérisation de la connectivité fonctionnelle cérébrale en EEG précédant le déclenchement d'un épisode de somnambulisme. Pour ce faire, le segment de 20 secondes ayant lieu directement avant le déclenchement de l'épisode a été comparé au segment de 20 secondes ayant lieu 2 minutes avant le déclenchement. La durée du segment analysé a été déterminée en fonction de la littérature, qui suggère que les changements EEG précédant l'épisode se manifesteraient à l'intérieur de cette période (Guilleminault et al., 2001; Jaar et al., 2010).

Cette étude étant, à notre connaissance, la première à utiliser ce type d'analyse auprès d'une population de somnambules, il est difficile de formuler des hypothèses précises. Considérant la coexistence entre l'état d'éveil et de sommeil qui sous-tend les épisodes et comme la littérature suggère que cet état affecte la connectivité cérébrale, des changements significatifs à ce niveau sont attendus dans la période précédant immédiatement le déclenchement des épisodes de somnambulisme. Étant donné que les épisodes sont précédés par une amplification des caractéristiques EEG associées au SLP, il est attendu que les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale révéleront un SLP consolidé. Le SLP consolidé étant, chez des dormeurs normaux, associé à une diminution de la connectivité sur de longs réseaux et à une augmentation de la connectivité locale (sur de courts réseaux), il est attendu que les épisodes seront précédés par une diminution de la connectivité sur de longs réseaux et/ou par une augmentation de la connectivité locale.

Apport de l'étudiant à l'étude 1 et contribution des co-auteurs

Marie-Ève Desjardins : construction de la base de données, analyse des données, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Maxime Fortin : Analyse des données, révision du manuscrit

Jean-Marc Lina : Développement d'outils d'analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale, analyse des données, production des graphiques de résultats, révision du manuscrit

Julie Carrier : interprétation des résultats et révision du manuscrit

Nadia Gosselin : interprétation des résultats et révision du manuscrit

Jacques Montplaisir : interprétation des résultats et révision du manuscrit, financement du projet de recherche

Antonio Zadra : interprétation des résultats, rédaction du manuscrit, supervision et financement du projet de recherche

4.4 Étude 2 : Imagerie TEMP chez des somnambules à l'éveil et en sommeil lent profond, suivant 24 heures de privation de sommeil

Tel que présenté précédemment, il a été démontré que le somnambulisme est associé à des patrons d'activation cérébrale spécifiques, durant les épisodes (Bassetti et al., 2000). À ces résultats s'ajoute une étude récente en imagerie qui montre que le somnambulisme est également associé à des anomalies fonctionnelles cérébrales à l'éveil. En effet, dans une étude menée à notre centre de recherche, l'activité cérébrale diurne de somnambules a été comparée à celle de dormeurs réguliers, après une nuit de sommeil et après 24h de privation de sommeil (Dang-Vu et al., 2015). Ces travaux constituent les premiers en neuroimagerie ayant été menés auprès d'un groupe de somnambules, l'étude de Bassetti et al. (2000) ayant été menée auprès d'un seul sujet.

En utilisant un appareil TEMP et le traceur ^{99m}Tc -ECD, 10 somnambules et 12 contrôles ont été scannés à la suite d'une nuit de sommeil régulière et 8 somnambules et 9 contrôles ont été scannés à la suite d'une nuit de privation de sommeil. Des analyses ont ensuite comparé le FSCr des différents groupes afin de caractériser les patrons d'activation cérébraux diurnes spécifiques à cette population. Les résultats montrent une diminution de celui-ci dans le gyrus inférieur temporal et dans l'hippocampe chez les somnambules, lorsque comparés aux contrôles. De plus, une diminution du FSCr dans le gyrus inférieur temporal a été observée en réponse à la privation de sommeil, spécifiquement chez les somnambules. Aucune région cérébrale chez les somnambules n'a montré une augmentation du FSCr par rapport au groupe contrôle.

Ces résultats suggèrent que le somnambulisme est associé à des anomalies fonctionnelles cérébrales à l'éveil. Les anomalies observées au niveau des aires associatives visuelles pourraient être mises en lien avec la vulnérabilité des somnambules à expérimenter des perceptions visuelles durant les épisodes. De plus, l'hypoperfusion au niveau de l'hippocampe pourrait refléter les conséquences cognitives à l'éveil qui sont associées à la somnolence diurne observée chez cette population (Montplaisir, Petit, Pilon, Mongrain et Zadra, 2011).

Il est à noter que ces résultats suggèrent que la privation de sommeil ne facilite pas seulement l'occurrence des épisodes, mais qu'elle amplifie également les dysfonctions cérébrales qui y sont associées. Mis ensemble, ils soulignent que cette parasomnie est complexe et que les anomalies fonctionnelles cérébrales qui la caractérisent dépassent le champ des troubles de l'éveil. D'ailleurs, la somnolence diurne des somnambules n'étant liée

à aucune anomalie au niveau polysomnographique, il a été suggéré que celle-ci serait une partie du phénotype du somnambulisme liée à sa physiopathologie (Desautels et al., 2013). Ces résultats réitèrent donc l'importance d'élargir notre compréhension pour considérer l'existence d'anomalies en dehors de l'espace de transition entre l'éveil et le sommeil.

Ainsi, **l'étude 2** a pour objectif la caractérisation de la perfusion cérébrale durant le SLP et durant l'éveil, suivant une période de privation de sommeil de 24 heures, à l'aide d'un appareil TEMP, qui permet de mesurer le FSCr par voxel. Ce projet novateur constitue la première étude en neuroimagerie investiguant le sommeil d'un groupe de somnambules.

À la suite des résultats obtenus chez les somnambules éveillés (Dang-Vu et al., 2015) et en plein épisode (Bassetti et al., 2000), cette étude s'intéressant au SLP de cette population est tout à fait indiquée. Comme l'activité delta covarie négativement avec la perfusion de plusieurs régions cérébrales, la distribution du FSCr pendant le SLP sera étudiée chez les somnambules et chez les dormeurs normaux. Étant donné que le somnambulisme est lié à des anomalies au niveau de plusieurs caractéristiques du SLP et que le SLP normal est associé à des patrons de perfusion cérébrale spécifique, il est attendu que les somnambules montreront des différences au niveau de la distribution du FSCr pendant le SLP, lorsque comparés aux dormeurs réguliers. De plus, conformément aux résultats précédents obtenus à l'éveil, il est attendu que des différences au niveau de la distribution du FSCr à l'éveil seront observables chez les somnambules.

Apport de l'étudiant à l'étude 2 et contribution des co-auteurs

Marie-Ève Desjardins : recrutement des participants, cueillette et analyse des données, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Andrée-Ann Baril : analyse des données, interprétation des résultats, révision du manuscrit

Jean-Paul Soucy : élaboration du protocole, révision du manuscrit

Thien Thanh Dang-Vu : interprétation des résultats et révision du manuscrit

Alex Desautels : interprétation des résultats et révision du manuscrit

Dominique Petit : élaboration du protocole, interprétation des résultats et révision du manuscrit

Jacques Montplaisir : interprétation des résultats, révision du manuscrit et financement du projet de recherche

Antonio Zadra : interprétation des résultats, rédaction du manuscrit, supervision et financement du projet de recherche

MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

Article 1: EEG functional connectivity prior to sleepwalking: evidence of interplay between sleep and wakefulness

Marie-Ève Desjardins, PhD(c)^{1,2}; Julie Carrier, PhD^{1,2}; Jean-Marc Lina, PhD^{1,3}; Maxime Fortin, BSc^{1,4}; Nadia Gosselin, PhD^{1,2} Jacques Montplaisir, MD, PhD^{1,5} & Antonio Zadra, PhD^{1,2}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada (*institution at which this work was performed*)

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada

³École de technologie supérieure, Department of Electrical Engineering, Canada

⁴Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

⁵Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Canada

Publié dans: Sleep (2017), 40(4)

doi: 10.1093/sleep/zsx024.

Abstract

Study objectives: Although sleepwalking (somnambulism) affects up to 4% of adults, its pathophysiology remains poorly understood. Sleepwalking can be preceded by fluctuations in slow-wave sleep EEG signals, but the significance of these pre-episode changes remains unknown and methods based on EEG functional connectivity have yet to be used to better comprehend the disorder.

Methods: We investigated the sleep EEG of 27 adult sleepwalkers (mean age: 29 ± 7.6 years) who experienced a somnambulistic episode during slow-wave sleep. The 20-sec segment of sleep EEG immediately preceding each patient's episode was compared with the 20-sec segment occurring two minutes prior to episode onset.

Results: Results from spectral analyses revealed increased delta and theta spectral power in the 20 sec preceding the episodes' onset as compared to the 20 sec occurring 2 minutes before the episodes. The imaginary part of the coherence immediately prior to episode onset revealed (i) decreased delta EEG functional connectivity in parietal and occipital regions, (ii) increased alpha connectivity over a fronto-parietal network, and (iii) increased beta connectivity involving symmetric inter-hemispheric networks implicating frontotemporal, parietal and occipital areas.

Conclusions: Taken together, these modifications in EEG functional connectivity suggest that somnambulistic episodes are preceded by brain processes characterized by the co-existence of arousal and deep sleep.

Keywords: Electrophysiology; Parasomnias; Pathophysiology; Slow-wave sleep; Somnambulism; Functional connectivity

Statement of Significance: Although sleepwalking has long been conceptualized as a state comprised of both sleep and wakefulness, the disorder's pathophysiology remains poorly understood. The present study, the first to use EEG functional connectivity metrics to study sleepwalkers, reveals changes in brain connectivity prior to the emergence of somnambulistic episodes. Specifically, observed changes in pre-episode connectivity were found to reflect the simultaneous presence of deep sleep and arousal, a finding that provides new insights into sleepwalking's pathophysiology while bolstering its conceptualization as a disorder of arousal. Given that EEG functional connectivity can yield highly valuable and complementary information to that obtained via brain imaging and polysomnography, its use is encouraged in the investigation of both normal and pathological sleep.

Introduction

Somnambulism (sleepwalking) is a non-rapid eye movement (NREM) sleep parasomnia involving behaviours of varying complexity, usually initiated during slow-wave sleep (SWS).^{1,2} Most behavioural episodes are characterized by misperception and relative unresponsiveness to the environment, mental confusion, perceived threat or agitation, and variable retrograde amnesia.²

Sleepwalking is far more common in adults than commonly acknowledged, affecting up to 4% of adults,³ and represents a leading cause of sleep-related violence and self-injury.^{4,5} Despite its high prevalence and its well-described clinical characterization, the pathophysiology of the disorder remains poorly understood. Somnambulism has long been conceptualized as a "disorder of arousal"⁶ because of the autonomic and motor arousal which propels the patient towards incomplete wakefulness. Consistent with this view, studies of electroencephalographic (EEG) activity during adult sleepwalkers' arousals from SWS⁷ as well as during somnambulistic episodes⁸ indicate that approximately 50% of sleepwalkers' post-arousal EEG contain clear evidence of delta activity. This suggests that sleepwalkers are caught between NREM sleep and full EEG arousal.

Studies have also shown that somnambulism is characterized by an inability to sustain stable, consolidated SWS. While sleepwalkers' overall sleep architecture and cycling among sleep stages is essentially the same as that of controls,^{1,9,10} sleepwalkers show an unusually elevated number of spontaneous awakenings and EEG arousals out of SWS, even on nights without episodes.^{9,11,12} Sleepwalkers' SWS also shows anomalies in sleep intensity as measured quantitatively by slow wave activity (SWA; spectral power between 0.5 and 4.5

Hz)^{9, 13} as well as atypical patterns in the cyclic alternating pattern, an endogenous rhythm considered to be a physiologic marker of NREM sleep instability.¹⁴⁻¹⁶

Spectral analysis of sleep EEG signals prior to behavioural episodes in individuals with sleepwalking and/or sleep terrors indicate that the onset of the parasomnia is likely to be preceded by an increase in SWA¹² or in low delta power (0.25-2.0Hz),¹³ with the later peaking about 10 to 12 sec prior to an episode. Similarly, one investigation¹⁷ reported an abrupt increase in high amplitude slow oscillations (< 1 Hz) in the 20 sec immediately preceding the episodes. These changes in sleep EEG represent deeper sleep and may reflect the brain's attempt to maintain sleep despite the occurrence of internal or external processes or stimuli that may give rise to behavioural episodes.¹⁷ Relatedly, one recent study¹⁸ found that SWA and slow oscillation density were significantly greater prior to sleepwalkers' episodes as compared to their non-behavioural awakenings recorded from matched sleep cycles and sleep stage, suggesting that the observed effect is specific to patients' episodes.

There is also evidence to suggest that pre-episode fluctuations in patients' sleep EEG may also reflect an interplay between wakefulness and NREM sleep. Using stereo electroencephalography, Terzaghi and colleagues¹⁹ reported a single case study in which beta activity (indicative of wakefulness) was recorded in the motor and central cingulate cortices 5 sec before a sleepwalking episode along with increased delta bursts (indicative of sleep) in the frontal and parietal dorsolateral associative cortices. Similarly, using electromagnetic tomography (eLORETA) in 15 adult sleepwalkers, Januszko and colleagues²⁰ reported a significant activation in the 24-30 Hz beta frequency range 4 sec prior to the onset of somnambulistic episodes. Taken together, these findings indicate that changes in sleep EEG are observed prior to the onset of behavioural episodes and suggest that sleepwalking is

characterized by a state reflecting the interplay between the states of deep sleep and wakefulness.

One way to better understand the pre-episode dynamics of sleep and wakefulness is through the study of functional connectivity. Studies of connectivity using functional magnetic resonance imaging (fMRI) have shown that the transition from wakefulness to light sleep is associated with reduced thalamocortical connectivity and increased corticocortical connectivity.²¹ Functional connectivity then breaks down during SWS, as reflected by reduced corticocortical connectivity.²¹ Testing the hypothesis that impaired consciousness during NREM sleep is associated with increased modularity in brain activity, fMRI studies have shown that NREM sleep is characterized by a decrease of large-scale networks and increase of smaller independent modules as reflected by high clustering ratios and low inter-modular connectivity.²²⁻²⁵ Using transcranial magnetic stimulation (TMS) and high density (HD) EEG to assess how a TMS pulse delivered to the premotor cortex propagates in the brain during both sleep and wakefulness, Massimini and colleagues²⁷ found that when compared to a wakefulness propagated response, the response during NREM sleep (as recorded with HD-EEG) was stronger but extinguished more rapidly and did not propagate beyond the stimulation site. Thus, the fading of consciousness observed during deeper sleep stages may be related to a breakdown in long-range cortical connectivity. In support of this hypothesis, total brain connectivity is negatively correlated to SWA during NREM sleep²⁴ and a direct link has been described between increased EEG delta power and a breakdown in inter-modular connectivity.²⁵

Given this collection of findings, the investigation of functional connectivity in relation to somnambulism appears both promising and warranted. In fact, the results of one recent

study²⁶ suggest that when compared to NREM sleep of healthy controls, the NREM sleep of adults presenting with a disorder of arousal (e.g., sleep terrors or sleepwalking) is characterised by the presence of local sleep differences in EEG SWA power, even in the absence of clinical episodes. These results highlight the importance of investigating local sleep activity and interaction of brain regions in relation to parasomnias such as sleepwalking. One metric that provides information about brain activity synchronization and interaction is EEG functional connectivity, defined as the temporal correlation (in terms of statistically significant dependence) in EEG activity recorded from different brain regions. This method offers very good temporal resolution, which is optimal when investigating short time windows. We thus used EEG functional connectivity analysis to clarify the nature of sleep changes preceding the onset of somnambulistic episodes. Spectral power analyses were also performed on our data set to replicate previous findings and thus confirm that our episodes were representative of those reported in previous studies.

Given that somnambulistic episodes are conceptualized as interplay between SWS and wakefulness, a dynamic known to affect brain connectivity, it was hypothesized that significant modifications in EEG functional connectivity would be found prior to the episodes' onset. Since sleepwalking is preceded by spectral power changes indicative of deeper SWS, we predicted that EEG functional connectivity prior to the episodes would also reflect consolidated SWS. Specifically, and in line with findings suggesting an association between SWS and a decrease in large-scale networks and an increase in local connectivity, we predicted that episodes would be preceded by reduced long-range connectivity and/or by increased local connectivity.

Materials and methods

Data acquisition and segmentation

Subjects were 27 adult sleepwalkers (13 men, 14 women, mean age: 29 ± 7.6 years) referred to the Sleep Disorders Clinic of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal by a physician for suspected somnambulism. They were selected on the basis of having experienced a spontaneous sleepwalking episode during an overnight polysomnographic (PSG) assessment at the sleep laboratory. In addition, patients included in the study had to report a clinical history (including over the past 6 months) of somnambulism or somnambulism and sleep terrors that was not of a traumatic, neurological or medication-induced origin and received a final diagnosis of sleepwalking according to the International Classification of Sleep Disorders.² Exclusion criteria were the following: (1) presence of neurological or psychiatric condition, (2) sleep disorder other than sleepwalking, (3) history of head injury, (4) history of epilepsy, and (5) use of medications altering vigilance or sleep (antidepressants, benzodiazepines, psychostimulants, hypnotics). PSG recordings were conducted on a 32-channel Grass polygraph (sensitivity, $7 \mu\text{V}/\text{cm}$; bandpass, 0.3–100 Hz). Signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, QC, Canada). PSG recordings included 19 electrodes EEG on the scalp (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 and O2) referenced on mastoids (10-20 international system), an electrooculogram, an electromyogram at the chin and the legs, nasal and oral cannulas, a transcutaneous oximetry apposed on a finger and thoracic and abdominal straps. All patients were continuously videotaped during sleep assessment and sleep stages were identified according to the standardized criteria.²⁸ The

study was approved by the hospital's ethics and scientific committee and signed consent was obtained from each participant.

Behavioural manifestations arising out of patients' SWS were evaluated using EEG activity and time-synchronized video recordings according to AASM criteria²: stereotyped or repetitive movements, confusion, agitation or disorientation during the event. One SWS episode per subject was included in the study. Two time windows were investigated: 20 sec immediately preceding episode onset (-20 sec to 0 sec prior to episodes' onset), and 20 sec occurring 2 minutes before episode onset (-140 sec to -120 sec prior to episode; See figure 1). EEG segments were visually inspected to insure they contained no sleep stage transition or evidence of arousal.

Spectral analysis

EEG power spectra was calculated for 4-s epochs using Fast Fourier Transform and the Welch estimator at a resolution of 0.25 Hz with Hamming window taper and a 75% window overlap ratio. Six frequency bands were analyzed: delta (0.5–4.00 Hz), theta (4.00–8.00 Hz), alpha (8.00–12.00 Hz), sigma (12.00–14.00 Hz), beta 1 (14.00–22.00 Hz) and beta 2 (22.00–32.00 Hz). In order to evaluate a possible localization effect, analyses were performed on Fz, Cz and Pz. As no electrode effect was found, only results on Fz are presented.

EEG functional connectivity

Magnitude-squared coherence (Msc) and the Imaginary part of the Coherence (ICoh) were used as two complementary measures of EEG functional connectivity. Msc is a well-established measure of linear relationship between two time series at specific frequencies.²⁹⁻³¹ Although this metric is well grounded in theoretical and empirical literature,³² it is known to be sensitive to volume conduction and common reference channel, resulting in spurious zero-

lag interactions not attributed to neural sources.³³ It should be noted that the problem posed by common reference channels is not an issue in the current study as it is controlled for by the within-subject design. However, results from Msc can be difficult to interpret as it does not discriminate “true” coherence and volume conduction. Icoh has been introduced to address this concern.³³ By capturing the part of synchronization that occurs with a non-zero time lag, it is only sensitive to signals that are time-lagged to each other and therefore isolates the part of coherency which necessarily reflects true interaction.³³⁻³⁵ While making this key discrimination possible, Icoh is also likely to miss some brain interaction due to its severity.³³ Authors suggest the importance of considering different connectivity metrics in order to obtain more complete estimate of the EEG signals’ functional connectivity.³⁶⁻³⁸ Values for Msc and Icoh vary between 0 and 1. A value of 0 indicates a complete absence of synchrony between electrical signals of two EEG derivations while a value of 1 indicates perfect synchronization.^{30, 33}

Functional connectivity metrics were computed and analyzed using Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA) on EEG signals segmented with Brainstorm.³⁹ Statistical analyses were performed on each EEG frequency between 0 and 40 Hz (39 segments of 2 Hz bandwidth with a 50% overlap). This method offers the advantage of increased precision as it does not average data in predefined frequency bands.⁴⁰ Measures of Msc and Icoh were obtained by applying the following steps to EEG segments (20 sec) : (1) For each time window, the EEG activity of each electrode was transformed in each frequency band using Fast Fourier Transform; (2) a measure of the coherence was computed for every possible electrode pair for each 4-sec window in each frequency segment; and (3) measures of Msc and Icoh were obtained from the averaged coherence over the total length of the selected EEG

recordings for each subject. Therefore, a measure of Msc and Icoh was obtained for each subject for all possible electrode pairs (19 x 9; all channels to itself comparisons were excluded), for each of the 39 frequency segments (See Figure 1). A Yates replacement was applied to replace connectivity data related to epochs of specific EEG channels showing muscular activity artifacts in 1 or 2 derivations in a total of 5 subjects. This represents less than 2% of the data, well below the 10% cut-off for reliable results.⁴¹

Statistical analysis

Statistical differences between the two conditions (20 sec immediately preceding the episode; 20 sec occurring 2 minutes before the episode) for spectral analyses were computed using IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 17.0). A logarithmic transformation (\log_{10}) was applied to normalize spectral data. Time windows were compared using paired t-tests for each frequency band.

Statistical analyses to compare EEG functional connectivity data between the two conditions were assessed with a Monte Carlo p-value in a nonparametric design using Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA). Coherence studies generally face the problem of multiple comparisons as they include a large number of frequency bins while comparing a large number of electrode pairs. Moreover, parametric statistical tests of coherence differences rely on the asymptotic normality of the Fourier mode's assumption, which is not always met under such circumstances.⁴² The nonparametric design proposed by Maris & al. is adapted for coherence studies as it does not require data to be normally distributed and allows testing of multiple electrode pairs and frequency bins.

For each condition, p-values were compared to a critical alpha-level calculated by randomly partitioning the trials. To do so, the trials of the two conditions were first pooled into

a single set and randomly sampled within our two conditions. Then, the test statistic of this random partition was computed and this resampling was repeated 1500 times to construct the histogram of the null hypothesis test statistic.⁴² To bypass the multiple comparisons problem at the level of the electrode pairs, statistics were averaged over spatial clusters as proposed by Maris and colleagues.⁴² For each frequency bin separately, the test statistic that was actually observed for the pairs is compared with the Monte Carlo p-value threshold to obtain significant links (See Maris and colleagues⁴² for more details).

Results

Results from spectral power analyses are summarized in Table 1. There was a significant increase in the spectral power of delta and theta frequency bands in the 20 sec immediately preceding the episodes' onset when compared to the 20 sec segment occurring 2 minutes prior to each episode. These results are in line with previous PSG studies reporting increased SWA immediately preceding somnambulistic episodes.

EEG functional connectivity with Msc did not show any significant differences between the two conditions (time segments). Results with Icoh revealed significant differences in EEG functional connectivity networks between the two conditions for three frequency bands: 0.1-2 Hz (low delta), 9-11 Hz (alpha) and 22-24 Hz and 26-29 Hz (beta). EEG functional connectivity results are presented in Figure 2.

Results in the low-delta band showed lower functional connectivity for networks that involve parietal and occipital regions ($p < 0.05$) in the 20 sec immediately preceding the episodes' onset as compared to the 20 sec segment occurring 2 minutes prior to each episode. Results in the alpha band showed higher connectivity between frontal and parietal regions

($p < 0.05$). Results in the beta band show higher connectivity for symmetric inter-hemispheric networks ($p < 0.05$) involving frontotemporal, parietal and occipital areas.

Discussion

This study aimed to characterize changes in EEG functional brain connectivity prior to the onset of sleepwalking episodes. We found that somnambulistic episodes were preceded by decreased connectivity in the delta frequency band over posterior areas and an increased functional connectivity in alpha and beta frequency bands over a wide anteroposterior network. Increased spectral power in delta and theta frequencies was also observed. These functional changes in EEG connectivity suggest the concomitant presence of arousal and deep sleep processes prior to the onset of sleepwalking episodes.

EEG functional connectivity as a marker of imminent shift towards somnambulistic episodes

Pre-arousal increases in delta spectral power, as shown in the present study, have been viewed as cortical attempts to maintain sleep in the occurrence of internal or external processes that may give rise to behavioural episodes.^{1, 17} In parallel, we observed a reduction in delta connectivity over centro-parietal regions. Posterior regions were previously identified in adults presenting with disorders of arousal (sleepwalking or sleep terrors) as exhibiting local decreases in SWA in comparison to controls, especially during NREM sleep.²⁶ The present finding of lowered connectivity in the delta frequency band thus highlights the importance of investigating this frequency band, including with respect to localized changes in EEG activity, to better document mechanisms believed to underlie sleepwalking's pathophysiology. Since our data reveal that this lower connectivity is found locally rather than

over anterior and posterior electrodes, it may be interpreted as a decrease in local connectivity. Because SWS is characterized by high local connectivity,²²⁻²⁵ our findings prior to episode onset likely reflect a transition towards wakefulness or, at the very least, a lighter sleep stage. While results in the delta band show decreased connectivity in posterior areas, a completely different portrait was observed in higher frequency bands, where posterior regions show increased connectivity over a wide antero-posterior bilateral network. Since SWS is not characterized by activation of long-range connectivity networks,^{22, 24, 25, 27} our pre-episode inter-modular connectivity networks may also be interpreted as a manifestation as a shift towards wakefulness.

As suggested by several lines of inquiry, functional connectivity fluctuates during the transition between sleep and wakefulness and these fluctuations have been linked to differences in consciousness and information processing characterizing these states.^{21, 27} Since the transition from deep sleep to wakefulness is accompanied by increased long-range connectivity and decreased local connectivity,²²⁻²⁵ our findings of a concomitant decrease of local connectivity in posterior regions and increased long-range antero-posterior connectivity suggest the brains of sleepwalkers undergo a shift from deep sleep to a partial arousal before an episode even begins. Thus, increased delta power and lower connectivity in the delta frequency band as well as increased long-range connectivity in higher frequency bands observed prior to sleepwalking could represent an early manifestation of the brain state changes underlying episode occurrence. These findings of concomitant lower delta connectivity associated with increased delta spectral power refines our understanding of the pathophysiology of somnambulism by highlighting the fact that the presence of delta activity prior to episode onset might not simply reflect a mechanism of deepening sleep. Instead, it

suggests that the onset of somnambulism is preceded by a relatively gradual and complex arousal process that occurs preferentially over posterior regions of the brain.

SWA and inter-modular connectivity have been shown to be negatively correlated during NREM sleep.^{24, 25} Therefore, SWA decreases and inter-modular connectivity increases in a highly coordinated fashion during awakenings from deep sleep.²⁵ By contrast, the transition from deep sleep to episodes of somnambulism shows a coexistence between SWA power and sleep-wake transition connectivity patterns (as reflected by an increase in long-range/inter-modular connectivity). This suggests that the coexistence of sleep and wakefulness is not only present during the episodes themselves, but also prior to their behavioural onset. This line of reasoning is also consistent with recent findings suggesting the coexistence of wake-related activity and deep sleep in adults with disorders of arousal, both immediately preceding the onset of behavioral episodes²⁰ as well as during whole-night sleep periods devoid of clinical events.²⁶

Since up to 90% of arousals occurring out of NREM sleep have been shown to be preceded by elevated delta activity,⁴³ many NREM sleep activation phenomena have been conceptualized as variants of the same process: an initial high-voltage slow-wave EEG activation reflecting the readiness of the cerebral cortex to shift towards stronger activating effects of rapid EEG rhythms.⁴⁴⁻⁴⁸ According to this line of reasoning, sleepwalking may not occur abruptly out of stable NREM sleep, but rather represent the end product of a more prolonged cortical process.

It is also relevant to note that our spectral power analysis revealed a non-significant ($p=0.06$) decrease in sigma activity, a frequency band associated with sleep spindles. This observation supports the interpretation of our results as reflecting a gradual process of state

transition towards behavioural episodes. SWA and sleep spindles hold a complex relationship during normal SWS, as both increase at the start of a NREM sleep cycle while showing opposing relationships during transitions from NREM sleep to REM sleep.⁴⁹ It has been proposed that the temporary disappearance of spindles (thought to reflect thalamic stimuli filtering) before an arousal provides a time window for improved sensorial transmission through the thalamic relay.⁵⁰ Thus, the inverse relationship observed between delta and sigma spectral power prior to episode onset could reflect the imminent transition towards a brain state facilitating the occurrence of behavioural manifestations and information processing.

Arousal mechanisms in NREM parasomnias

Beta activity has been documented prior to the onset of NREM parasomnias and linked to behavioral manifestations during sleep.^{19, 20} The pre-episode increase in beta EEG connectivity found in our subjects involved symmetrical frontal-occipital networks which may be related to motor manifestations underlying somnambulistic episodes. Specifically, these fast activity connectivity networks were found to coexist with delta activity in associative brain areas, a result in line with findings in parasomniac patients suggesting the coexistence of slow activity in frontal areas and fast activity in motor areas both before¹⁹ and during sleepwalking episodes.^{19, 51} Increased EEG functional connectivity in these frequency bands may thus be understood as activation markers that mobilize the brain to upcoming EEG changes associated with eventual behavioural episodes.

Neuroanatomical basis of sleepwalking

Although little is known about how sleepwalking may be related to neuroanatomic dysfunctions or how episodes manifest themselves at the cerebral level, our results suggest that somnambulism is preceded by a sudden increase in beta functional connectivity networks

linking frontotemporal regions and central, parietal and occipital regions. These symmetrical interhemispheric networks may be related to brain regions previously described as showing increased activity in association with NREM parasomnias. These areas include the motor cortex,^{19, 52} cingulate,^{19, 20, 51, 52} insular, amygdalar and temporopolar cortices,⁵² as well as the anterior cerebellum.⁵¹ Taken together, these results suggest beta functional connectivity networks may be related to brain activity in motor, cingulate and temporopolar areas and may constitute an early manifestation of somnambulistic episodes.

Limitations and implication for future studies

While measures of EEG functional connectivity have been used to clarify key processes underlying various neurological disorders and neurodegenerative diseases,⁵³⁻⁵⁵ this is the first time that these methods have been applied to the study of a parasomnia. Our results indicate that the study of EEG functional connectivity represents a useful and promising venue to better understand pathophysiological mechanisms underlying disorders of arousal.

The literature on EEG functional connectivity, however, is characterized by significant variations in the methodologies and metrics employed, thus hindering an unequivocal interpretation of our results. It is also important to note that while Icoh provided significant results in three distinct frequency bands, Msc did not show any significant differences between conditions. This may have been due to volume conduction which is known to affect Msc but not Icoh. Furthermore, since the EEG segments being compared were close to each other in time, it is possible that they were equally affected by volume conduction thereby obscuring underlying differences. That said, it would be of great interest to investigate NREM sleep parasomnias with other connectivity tools such as fMRI graph theoretical methods.²¹

Recent findings based on scalp and source power topography suggest that the NREM sleep of adults with sleepwalking is characterized by local decreases in SWA in posterior regions such as cingulate and motor cortices.²⁶ These results are hypothesized to be related to localized differences in arousal thresholds that may predispose affected individuals to somnambulistic episodes. Consistent with this view, the results from the present study suggest that posterior regions exhibit localized differences in functional connectivity that may give rise to a favourable environment for episode occurrence in predisposed patients. It would therefore be especially worthwhile for studies to investigate scalp as well as source coherence topography in subjects with sleep arousal disorders to better elucidate how these observations may be empirically related and to provide a broader conceptual understanding of the pathophysiological mechanisms believed to underlie these disorders.

It should be noted that arousal processes are believed to play a role in the pathophysiology of other sleep disorders, including obstructive sleep apnea and periodic leg movements during sleep. For instance, sleep-disordered breathing is known to be associated with changes in the EEG seconds before respiratory recovery.⁵⁶ Similarly, it is well documented that periodic leg movements during sleep are associated with EEG arousals^{46, 57-59} and phase A manifestations of the cyclic alternating pattern, a measure of NREM sleep instability.⁶⁰ This suggests that leg movements are associated with a complex arousal process, progressing from sympathetic activation to increased EEG delta activity to higher-frequency rhythms.^{46, 57, 61} It would therefore be relevant to explore the extent to which arousal-related processes implicated in sleepwalking show similarities to analogous processes believed to underlie other sleep disorders.

That said, it should be noted that electrophysiological markers of arousal, including of apparent coexistence of sleep and wake-like processes at sleep onset as well as during NREM sleep, are not exclusively observed in subjects presenting with arousal disorders, but have been well documented in healthy subjects.⁶²⁻⁶⁶ It would thus be erroneous to consider these sleep processes as necessarily pathological. In this sense, the localized coexistence of sleep and wake-like EEG activity observed in sleepwalkers may reflect a deregulation of an intrinsic property of the brain that can culminate in clinical episodes of somnambulism in predisposed individuals.⁶⁷ Relatedly, one study of pre-arousal EEG activity in adult sleepwalkers showed that increased SWA and slow oscillation density was specific to clinical episodes rather than generalized to all sleep-wake transitions.¹⁸ It would thus be of interest to investigate the extent to which the patterns of EEG functional connectivity observed in the present study are specific to somnambulistic episodes.

Conclusion

Sleepwalking can be conceptualized as a brain state reflecting the co-existence of sleep and wakefulness as demonstrated by the persistence of sleep in frontal areas and wake-related activity in motor areas.^{51, 52}

Our results suggest that somnambulistic episodes are preceded by changes in brain processes that are relatively gradual in nature and that the interplay between sleep and wakefulness can be observed through EEG functional connectivity networks before the onset of such clinical events. These results are, to our knowledge, the first to provide such evidence.

Acknowledgments

The authors wish to thank Maude Bouchard for her technical assistance.

References

1. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013; 12: 285-294.
2. AASM. ICSD-III: The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Third edition. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Leger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology* 2012; 78: 1583-1589.
4. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1166-1173.
5. Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, et al. Violence in sleep. *Brain* 2010; 133: 3494-3509.
6. Broughton RJ. Sleep Disorders: Disorders of arousal?: Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep." *Science* 1968; 159: 1070-1078.
7. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 159-166.

8. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompre S, Montplaisir J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res* 2004; 13: 279-284.
9. Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep* 2000; 23: 755-760.
10. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res* 2001; 51: 411-416.
11. Blatt I, Peled R, Gadoth N, Lavie P. The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroen Clin Neuro* 1991; 78: 407-412.
12. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 2000; 111: 929-939.
13. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res* 2001; 51: 411-416.
14. Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa A, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med Rev* 2006; 7: 163-170.
15. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 147-154.
16. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang YS, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med* 2005; 6: 515-521.

17. Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep* 2010; 33: 1511-1516.
18. Perrault R, Carrier J, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes. *Sleep Med* 2014; 15: 1468-1472.
19. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009; 32: 409-412.
20. Januszko P, Niemcewicz S, Gajda T, et al. Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging. *Clin Neurophysiol* 2016; 127:530-536.
21. Spoormaker VI, Schroter MS, Gleiser PM, et al. Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 2010; 30: 1379-1387.
22. Ferri R, Rundo F, Bruni O, Terzano MG, Stam CJ. The functional connectivity of different EEG bands moves towards small-world network organization during sleep. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2026-2036.
23. Ferri R, Rundo F, Bruni O, Terzano MG, Stam CJ. Small-world network organization of functional connectivity of EEG slow-wave activity during sleep. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 449-456.
24. Boly M, Perlberg V, Marrelec G, et al. Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 5856-5861.

25. Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, et al. Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle. *NeuroImage* 2013; 70: 327-339.
26. Castelnovo A, Riedner BA, Smith RF, Tononi G, Boly M, Benca RM. Scalp and source power topography in sleepwalking and sleep terrors: a high density EEG study. *Sleep* 2016; 39: 1815-1825.
27. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005; 309: 2228-32.
28. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 121-131.
29. Amjad AM, Halliday DM, Rosenberg JR, Conway BA. An extended difference of coherence test for comparing and combining several independent coherence estimates: theory and application to the study of motor units and physiological tremor. *J Neurosci Methods* 1997; 73: 69-79.
30. Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Bio* 1989; 53: 1-31.
31. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 499-515.

32. Sakkalis V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Comput Biol Med* 2011; 41: 1110-1117.
33. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2292-2307.
34. Marzetti L, Nolte G, Perrucci MG, Romani GL, Del Gratta C. The use of standardized infinity reference in EEG coherency studies. *NeuroImage* 2007; 36: 48-63.
35. García Domínguez L, Stieben J, Pérez Velázquez JL, Shanker S. The imaginary part of coherency in autism: Differences in cortical functional connectivity in preschool children. *PloS One* 2013; 8: e75941.
36. Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, et al. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 469-486.
37. Wendling F, Ansari-Asl K, Bartolomei F, Senhadji L. From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures. *J Neurosci Method* 2009; 183: 9-18.
38. Cooray GK, Hyllienmark L, Brismar T. Decreased cortical connectivity and information flow in type 1 diabetes. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1943-1950.
39. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci* 2011; 879716.

40. Murias M, Webb SJ, Greenson J, Dawson G. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiat* 2007; 62: 270-273.
41. Yates F. 1933. The analysis of replicated experiments when the field results are incomplete. *Empire J Exp Agric* 1933; 1: 129-142.
42. Maris E, Schoffelen JM, Fries P. Nonparametric statistical testing of coherence differences. *J Neurosci Methods* 2007; 163: 161-175.
43. Terzano MG, Parrino L. Origin and significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 2000; 4: 101-123.
44. Parrino L, Smerieri A, Rossi M, Terzano MG. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep* 2001; 24: 881-885.
45. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1611-1619.
46. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999; 52: 786-791.
47. Halasz P. Arousals without awakening--dynamic aspect of sleep. *Physiol Behav* 1993; 54: 795-802.
48. Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Clin Neurophysiol* 1998; 28: 461-475.

49. Vyazovskiy VV, Achermann P, Borbely AA, Tobler I. The dynamics of spindles and EEG slow-wave activity in NREM sleep in mice. *Arch Ital Biol* 2004; 142: 511-523.
50. Halasz P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004; 13: 1-23.
51. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *The Lancet* 2000; 356: 484-485.
52. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res* 2012; 21: 502-506.
53. Sakkalis V. Applied strategies towards EEG/MEG biomarker identification in clinical and cognitive research. *Biomark Med* 2011; 5: 93-105.
54. Basar E, Guntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol (Suppl)* 2013; 62: 303-341.
55. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: A report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 460-500.
56. Thomas RJ. Arousals in sleep-disordered breathing: patterns and implications. *Sleep* 2003; 26: 1042-1047.

57. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000; 9: 273-277.
58. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, et al. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med* 2004; 5: 407-412.
59. Lavoie S, de Bilbao F, Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. Influence of sleep stage and wakefulness on spectral EEG activity and heart rate variations around periodic leg movements. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2236-2246.
60. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol* 1996; 13: 314-323.
61. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007; 30: 755-766.
62. Nobili L, Ferrera M, Moroni F, et al. Dissociated wake-like and sleep-like electrocortical activity during sleep. *Neuroimage* 2011; 58: 612-619.
63. Nobili L, De Gennaro L, Proserpio P, et al. Local aspects of sleep: observations from intracerebral recordings in humans. *Prog Brain Res* 2012; 199: 219-232.
64. Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, Gibbs SA, Massimini M, Nobili L. Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from stereo-EEG recordings. *Arch Ital Biol* 2014; 152: 169-177.

65. Peter-Derex L, Magnin M, Bastuji H. Heterogeneity of arousals in human sleep: a stereo-electroencephalographic study. *Neuroimage* 2015; 123: 229-244.
66. Magnin M, Rey M, Bastuji H, Guillemant P, Manguiere F, Garcia-Larrea L. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3829-3833.
67. Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M et al. Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Med Rev* 2016; 25: 4-20.

Abbreviations

ICoh: Imaginary part of the coherence

Msc: Magnitude-squared coherence

NREM: Non-rapid eye movement sleep

PSG: polysomnographic

SWA: Slow wave activity

SWS: Slow-wave sleep

Caption for Figures

Figure 1: Illustration of the method for one pair of electrodes (F3-F4) for 0.1-2 Hz frequency bin.

Figure 2: Graphical representations of EEG functional connectivity.

Figure Legends

Figure 1: (A) The selected time segments are identified. (B) Segments are extracted for further analysis. (C) Segments are subjected to Fast Fourier transformation. (D) A measure of the coherence is computed for each window of 4 sec in the segment; and then averaged coherence determined over the total length of the selected segment for each subject.

Figure 2: Graphical representations of electrode pairs showing significant differences between the 20 sec immediately preceding the episodes' onset and the 20 sec segment occurring 2 minutes prior to each episode time segments using ICoh ($p < 0.05$); red links represent increases of connectivity immediately preceding episode onset, blue links represent decreases of connectivity.

Tables

Table 1: Statistical differences between the two time segments for spectral power data band using paired T-tests (Log10 transformed)

Frequency band	Paired difference	<i>df</i>	<i>t-value</i>	<i>p-value</i>
(<i>N</i> = 27 subjects)	<i>Mean (SD)</i>			
Delta	0.11 (0.13)	26	4.35	0.000
(0.5-4 Hz)				
Theta	0.09 (0.12)	26	3.81	0.001
(4-8 Hz)				
Alpha	0.14 (0.21)	26	0.34	0.737
(8-12 Hz)				
Sigma	-0.07 (0.19)	26	-1.96	0.061
(12-14 Hz)				
Beta 1	0.001 (0.15)	26	0.06	0.956
(14-22 Hz)				
Beta 2	0.01 (0.08)	26	0.77	0.450
(22-32 Hz)				

N = sample size; *SD* = standard deviation; *df* = degrees of freedom

Figures

Figure 1: Illustration of the method for one pair of electrodes (F3-F4) for 0.1-2 Hz frequency bin. (A) The selected time segments are identified. (B) Segments are extracted for further analysis. (C) Segments are subjected to Fast Fourier transformation. (D) A measure of the coherence is computed for each window of 4 sec in the segment; and then averaged coherence determined over the total length of the selected segment for each subject.

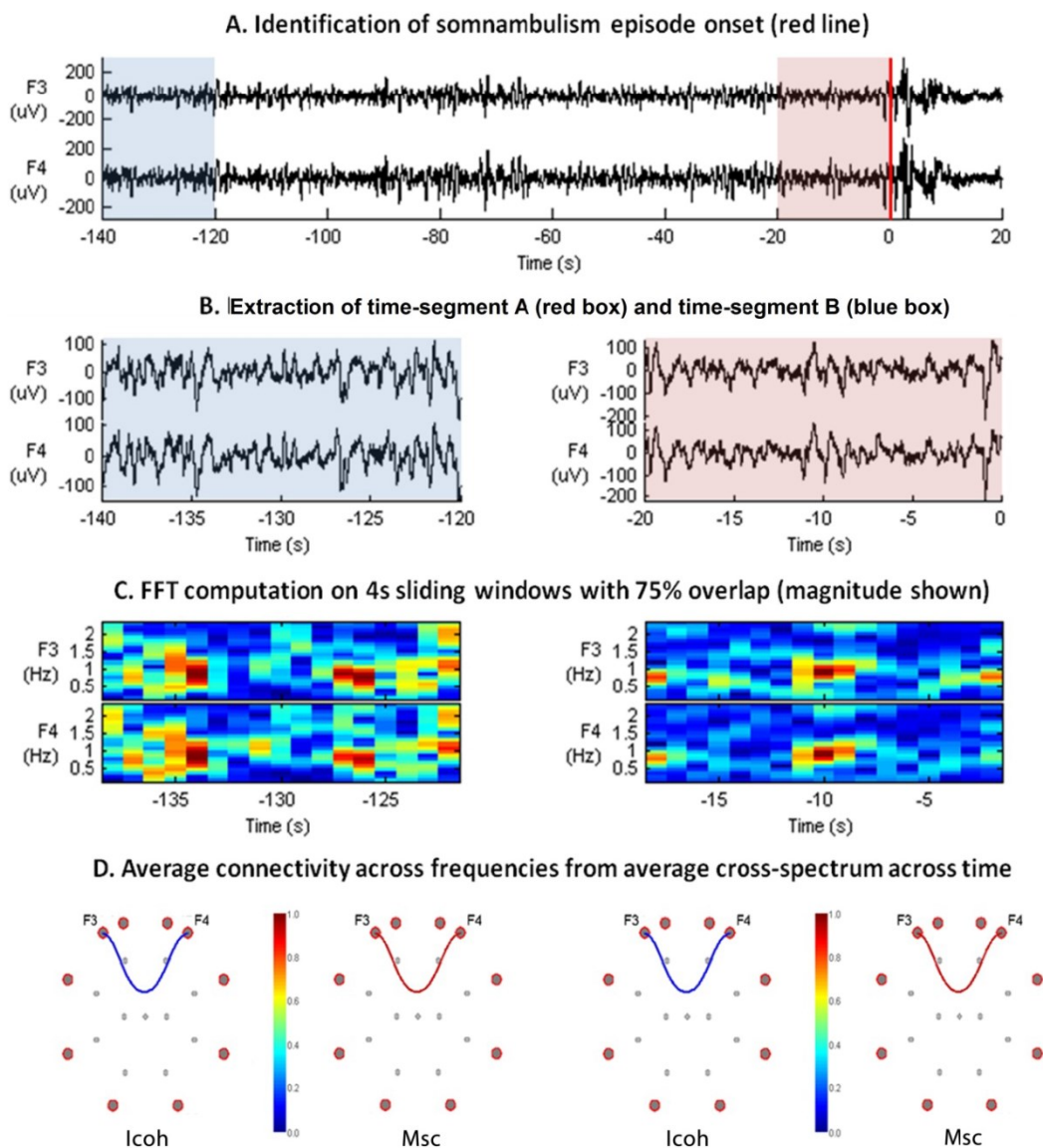
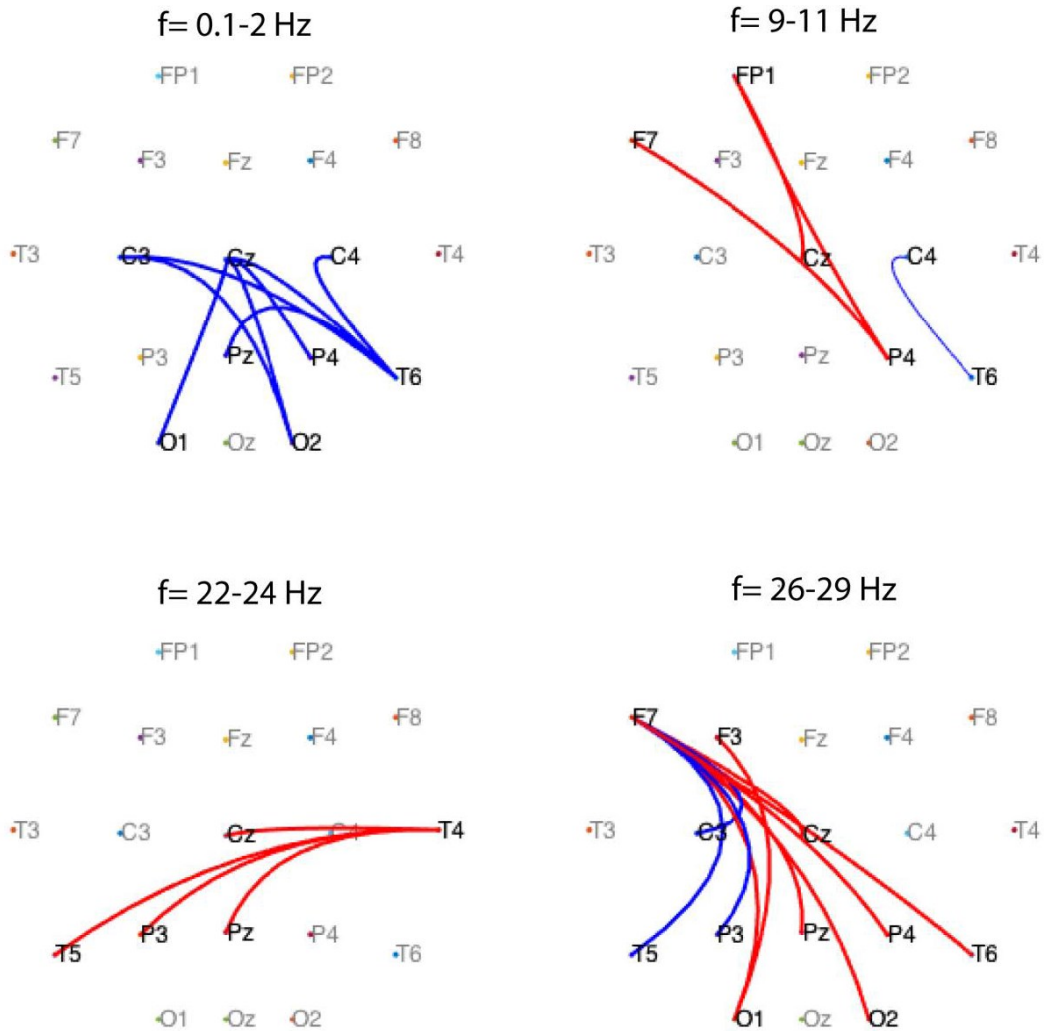


Figure 2: Graphical representations of electrode pairs showing significant differences between the 20 sec immediately preceding the episodes' onset and the 20 sec segment occurring 2 minutes prior to each episode time segments using ICoh ($p < 0.05$); red links represent increases of connectivity immediately preceding episode onset, blue links represent decreases of connectivity.



Article 2: Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers

Marie-Ève Desjardins,^{1,2} Andrée-Ann Baril,^{1,3} Jean-Paul Soucy,^{4,5} Thien Thanh Dang-Vu,^{4,6,7}
Alex Desautels,^{1,3} Dominique Petit,^{1,3} Jacques Montplaisir,^{1,3} Antonio Zadra^{1,2}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Canada

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada

³Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁴PERFORM Centre, Concordia University, Montreal, Canada

⁵McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada

⁶Center for Studies in Behavioral Neurobiology, Concordia University, Montreal, Canada

⁷Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal and Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Canada

Accepté pour publication dans Sleep le 2 janvier 2018

Abstract

Study objectives: The present study assessed regional cerebral blood flow (rCBF) with single photon emission computed tomography (SPECT) during sleepwalkers' post-sleep deprivation slow-wave sleep and resting-state wakefulness.

Methods: Following a 24-hr period of sleep deprivation, 10 sleepwalkers (7F, 3M; mean age: 28.2±6.9 years) and 10 sex- and age-matched controls were scanned with a high-resolution SPECT scanner. Participants were injected with ^{99m}Tc -ECD after 2 minutes of stable slow-wave sleep within their first sleep cycle as well as during resting-state wakefulness; both after a subsequent 24-hr period of sleep deprivation.

Results: When compared to controls' rCBF during both slow-wave sleep and resting-state wakefulness, sleepwalkers showed significant decreases in several bilateral frontal regions, including the superior frontal, middle frontal and medial frontal gyri. Moreover, decreased rCBF was also found in sleepwalkers' left postcentral gyrus, insula and superior temporal gyrus during slow-wave sleep compared to controls. During resting-state wakefulness compared to controls, decreased rCBF was also found in parietal and temporal regions of sleepwalkers' left hemisphere while the right parahippocampal gyrus showed increased rCBF.

Conclusion: Our results reveal that decreased rCBF is found in sleepwalkers' frontal and parietal areas, regions previously associated with slow-wave sleep generation and episode occurrence. Additionally, reduced rCBF in the dorsolateral prefrontal cortex and insula during recovery slow-wave sleep is consistent with clinical features of somnambulistic episodes, including impaired awareness and reduced pain perception. Altered rCBF patterns during sleepwalkers' resting-state wakefulness may be related to daytime functional anomalies in this population, including impaired inhibitory circuits and reduced daytime vigilance.

Keywords: Sleepwalking; Somnambulism; Parasomnias; Slow-wave sleep; Pathophysiology;
Single photon emission computed tomography;

Statement of Significance:

EEG-based studies have documented anomalies in the slow-wave sleep of adult sleepwalkers, but systematic whole brain imaging had yet to be performed during patients' slow-wave sleep. We used neuroimaging to investigate sleepwalkers' resting-state wakefulness and slow-wave sleep after sleep deprivation. The results reveal that when compared to controls, sleepwalkers show significant decreases in cerebral blood flow in several bilateral frontal, parietal and temporal regions, with more pronounced decreases in the left hemisphere. These findings suggest the involvement of specific brain networks in subjects suffering from sleepwalking. In addition, the results may help explain certain clinical features of the disorder, including patients' heightened sensitivity to sleep deprivation as well as altered consciousness and poor judgement during the episodes themselves.

Introduction

Sleepwalking (or somnambulism) is a non-rapid eye movement (NREM) parasomnia involving behaviors of varying complexity, usually initiated during slow-wave sleep (SWS).^{1,2} Most behavioral episodes are characterized by misperception of, and relative unresponsiveness to, the environment, mental confusion, perceived threat or agitation, and variable degrees of retrograde amnesia.²

Sleepwalking affects up to 4% of adults³ and represents a leading cause of sleep-related violence and self-injury.^{4,5} Although sleepwalking has been long conceptualized as a "disorder of arousal"⁶ because of the autonomic and motor arousal which precipitates the patient towards incomplete wakefulness, this NREM parasomnia has also been conceptualized as a disorder of SWS¹ since the disorder is characterized by an inability to sustain stable, consolidated SWS. Specifically, sleepwalkers show anomalies in sleep intensity, as reflected by an unusual distribution of slow-wave activity across sleep cycles,^{7,8} atypical patterns in the cyclic alternating pattern rate, a measure considered to be a physiologic marker of NREM sleep instability,⁹⁻¹¹ as well as unusually elevated number of spontaneous awakenings and EEG arousals out of SWS, even on nights without sleepwalking episodes.^{8,12,13}

Sleep deprivation, known to result in a rebound of SWS during recovery sleep, increases the frequency and complexity of sleepwalking episodes in predisposed patients, while having no such effect in normal controls.¹⁴⁻¹⁶ However, the differential effect of sleep deprivation on sleepwalkers is not limited to the clinical manifestation of the episodes themselves. In fact, sleep deprivation also enhances SWS abnormalities associated with sleepwalking, resulting in a more consolidated SWS in normal sleepers, but an even more fragmented SWS in sleepwalkers.^{1,16}

Brain imaging techniques have helped clarify the functional neuroanatomy of normal human sleep,¹⁷ as well as the pathophysiology of several sleep disorders, such as obstructive sleep apnea.¹⁸ Studies investigating normal SWS with brain imaging techniques report global reduction of regional cerebral blood flow (rCBF) when compared to rCBF during wakefulness.¹⁹ Regionally, this reduction is even more pronounced in the brainstem, thalamus, basal ganglia and basal forebrain, at a subcortical level, and in the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and precuneus, at a cortical level.^{17, 20}

With regards to sleepwalking, one single-photon emission computed tomography (SPECT) study of perfusion patterns during a somnambulistic episode revealed a coexistence of activation in the posterior cingulate cortex and the anterior cerebellum with decreased rCBF in frontoparietal associative cortices.²¹ More recently, a SPECT imaging study of resting-state wakefulness in sleepwalkers and controls after normal sleep and following a night of total sleep deprivation revealed specific brain imaging patterns in sleepwalkers, including a bilateral reduction of rCBF in the inferior temporal gyri that was not observed after a night of regular sleep.²² Thus, in addition to facilitating the occurrence of somnambulistic episodes, sleep deprivation can uncover patterns of neural dysfunction that characterize sleepwalkers during wakefulness.

Systematic whole brain imaging, however, has yet to be performed during sleepwalkers' SWS. We thus investigated rCBF, a marker of neural functioning, during post-sleep deprivation wakefulness as well as recovery SWS in sleepwalkers compared to a control group of matched good sleepers using high-resolution SPECT with ^{99m}Tc-Ethylene Cysteinate Dimer (ECD). Given that sleepwalking is associated with SWS anomalies, we hypothesized that sleepwalkers would show distinct perfusion patterns during recovery SWS when

compared to controls in regions such as frontal, parietal, and cingulate cortices. Moreover, given that sleepwalking is conceptualized as a disorder of arousal and that brain perfusion anomalies were previously documented during wakefulness in this population, we hypothesized that distinct brain perfusion patterns during resting state wakefulness would be found in sleepwalkers compared to paired controls following sleep deprivation.

Materials and methods

Subjects and sleep recording

Subjects were 10 adult sleepwalkers (3 men, 7 women, mean age: 28 ± 6.9 years) either referred to the Sleep Disorders Clinic of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal by a physician ($n=8$) or recruited through local advertisements ($n=2$). Sleepwalkers were between 18 and 45 years old and had a history of chronic (> 3 years) and frequent (> 1 episode / month) sleepwalking that was not of a drug-induced, traumatic or neurological origin. All received a final diagnosis of sleepwalking according to the International Classification of Sleep Disorders.² Ten healthy subjects without sleep complaints and matched for age and gender were recruited as controls. Sleepwalkers and controls underwent a full screening night of polysomnographic recording (PSG; 32-channel Grass polygraph) that included a 19 electrode montage, an electrooculogram, an electromyogram at the chin and the anterior tibialis muscle, nasal and oral cannulas, a transcutaneous oximetry apposed on a finger and thoracic and abdominal strain gauges. This screening night served as a habituation night for all participants and allowed detection of any sleep disorders in control subjects or concomitant sleep disorders in sleepwalkers. Exclusion criteria for all subjects were (1) the presence of neurological or psychiatric condition(s), (2) sleep disorders (other than sleepwalking for the experimental group), (3) a history of head injury, (4) a history of epilepsy, (5) the use of medications

altering vigilance or sleep (e.g. antidepressants, psychostimulants, hypnotics) or (6) self-reported claustrophobia or fear of needles and/or injections. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, and written informed consent obtained from each participant.

Procedures and brain perfusion recording

All subjects were evaluated with two SPECT ^{99m}Tc ethyl cysteinate dimer (ECD) scans: the first consisted of an injection during morning wakefulness following 24h of sleep deprivation while the second condition (at least 1 week apart from the first) involved an injection during recovery SWS in the morning following 24h of sleep deprivation. SPECT scans were performed with a high-resolution SPECT scanner yielding a 2 mm full width at half maximum resolution (FWHM; NeuroFocus, NeuroPhysics, Shirley, MA). During each session, subjects were monitored and observed throughout the night to ensure they remained awake and did not consume caffeine. Following the 24 h sleep deprivation protocol, a technician performed each SPECT imaging test with the injection of a prepared dose of 750 MBq of ^{99m}Tc -ECD followed by a saline flush of 30cc.

In the resting state wakefulness condition, the injection was performed while the subject was lying awake, relaxed and with eyes open, in the preparation room next to the scanner. Approximately 15 min later, subjects were scanned for a static 20-min acquisition according to the manufacturer's prescribed procedure. In the recovery SWS condition, the injection was performed after 2 min of stable SWS (stage N3), as determined by live EEG recordings. Subjects in this condition went to sleep after a night of total sleep deprivation and the injection was performed using a polyvinyl chloride tube linking the pre-installed catheter and solution to the monitoring room. This ensured that subjects would not be awakened by the

experimental procedures. Fifteen minutes after the injection, subjects were awakened and brought to the scanning room, where the 20-min acquisition procedure was performed. After both conditions, subjects were brought back to the sleep laboratory so that they could return to sleep.

Statistical analyses

Demographic data and sleep characteristics were analyzed using SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 17.0). Statistical differences between the two groups (sleepwalkers and controls) for sleep characteristics and demographic data were assessed using Student's T-tests. PSG variables such as micro-arousal index, apnea-hypopnea index, periodic limb legs movement arousal index, and sleep stages were scored according to standardized criteria.²³ The apnea-hypopnea index represents the number of respiratory events per hour of sleep. The periodic limb movement arousal index represents the number of limb movements per hour of sleep.

After standard reconstruction (filtered back projection, subtraction of 50% of the Compton window from the peak window) and attenuation correction (non-iterative Chang algorithm), data was imported in Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) implemented in Matlab R2015a (version 8.5). Standard pre-processing was applied: images were co-registered and spatially normalized to a standard SPECT template included in SPM12, and then smoothed with a 14-mm FWHM filter. Global normalization was performed using ANCOVA scaling based on each subjects' mean voxel value and a grey matter mask applied. Differences in rCBF between sleepwalkers and controls were assessed using two-sample t-tests separately for both conditions (wakefulness and SWS). Significance was set at $p < 0.005$ at the voxel level (height threshold) uncorrected for multiple comparisons combined with >100 contiguous

statistically significant voxels by cluster (extent threshold). Significance parameters were chosen based on recent evidence showing that SPM thresholding based on liberal p-values and restrictive cluster sizes lead to results more closely linked to clinical data.²⁴ Significant results were overlaid on a single subject magnetic resonance imaging scan to localize rCBF changes.

Results

Demographic and PSG data from the screening night are summarized in Table 1. Sleepwalkers and controls were comparable on all variables but two: when compared to controls, sleepwalkers had a smaller proportion of SWS and more SWS-wake transitions.

Group comparisons of SPECT data revealed differences in the brain perfusion patterns during recovery SWS as well as during post-sleep deprivation resting state wakefulness. When compared to the SWS of controls, sleepwalkers' SWS showed decreased perfusion in several brain regions, most notably in frontal areas (see Table 2 and Fig. 1). Reduced rCBF was found in clusters that include bilateral superior frontal gyri, middle frontal gyri and medial frontal gyri. Most of these regions correspond to the dorsolateral prefrontal cortex. In the left hemisphere, additional clusters of reduced rCBF were located in the postcentral gyrus (parietal cortex), the insula and the superior temporal gyrus (temporal cortex). No area showed increased perfusion in sleepwalkers during SWS.

During resting-state wakefulness following sleep deprivation, decreased perfusion was also found primarily in frontal areas in sleepwalkers (see Table 3 and Fig. 2). Bilaterally, reduced rCBF included middle frontal gyri and superior frontal gyri. In addition, decreased perfusion was observed in the medial frontal gyrus of the right hemisphere and in many frontal (precentral gyrus, orbital gyrus), parietal (inferior parietal lobule, supramarginal gyrus,

superior temporal gyrus, postcentral gyrus and superior parietal lobule) and temporal regions (middle and inferior temporal gyri) of the left hemisphere.

Finally, when compared to results from controls, sleepwalkers' resting-state wakefulness following sleep deprivation showed increased perfusion in the right parahippocampal gyrus (see Table 3 and Fig. 3).

Discussion

This study aimed to investigate brain perfusion patterns in sleepwalkers during resting-state wakefulness and SWS, both following 24h of sleep deprivation. When compared to rCBF observed during SWS and resting-state wakefulness in controls, rCBF in sleepwalkers showed significant decreases in several bilateral frontal regions, including the superior frontal, middle frontal and medial frontal gyri. Most of these regions form part of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Sleepwalkers' SWS was also characterized by decreased rCBF in left postcentral gyrus, insula and superior temporal gyrus. During resting-state wakefulness, decreased rCBF was additionally found in parietal and temporal regions of sleepwalkers' left hemisphere. Finally, resting-state wakefulness was associated with increased rCBF in sleepwalkers' right parahippocampal gyrus.

Normal SWS has been found to be associated with a global reduction of CBF,¹⁷ with particularly pronounced reductions over frontal and parietal regions.^{25, 26} Thus, the observation of reduced rCBF in many frontal and parietal regions in sleepwalkers' recovery SWS compared to controls' recovery SWS suggest that sleepwalkers exhibit CBF patterns that are qualitatively consistent with normal SWS patterns. EEG slow waves, a key component of NREM sleep, have also been shown to be associated with brain activity in frontal and parietal cortices, including in the middle frontal gyri.^{27, 28} The finding of reduced rCBF in

sleepwalkers' left hemispheres is also in line with results showing that slow waves recruit left frontal regions and insula during sleep more than their right homologues.²⁸ Our results thus indicate that while sleepwalkers' patterns of rCBF during recovery SWS are consistent with those underlying normal SWS, they likely represent an intensification of the patterns observed in healthy subjects.

Frontal and parietal rCBF decreases during sleepwalkers' SWS are consistent with conditions facilitating episodes

Reduced rCBF in frontal and parietal regions during sleepwalkers' SWS, especially in prefrontal region such as the DLPFC, is also in line with cerebral processes underlying actual somnambulistic episodes. Indeed, these regions show decreased perfusion during sleepwalkers' recovery SWS, in the present study, as well as during an actual episode of sleepwalking.²¹ Several authors have suggested that key components of SWS persist in frontal and parietal cortices during actual somnambulistic episodes and that the awakening of the motor and cingulate cortices during behavioural episodes is in apparent conflict with the simultaneous persistent sleep state of associative cortical areas.^{1, 21, 29, 30} This simultaneous interplay between states of sleep and wakefulness has led to a conceptualization of sleepwalking as a dissociative state between motor arousal and persisting sleep in executive regions of higher functions. The present finding that recovery SWS, known to facilitate the occurrence of somnambulistic episodes in predisposed patients,^{15, 16} is also characterized by decreased rCBF in frontal regions, suggests that SWS-related patterns of activation observed in sleepwalkers may persist into, and may then facilitate, actual behavioral episodes.

With regards to this hypothesis, it should be noted that the coexistence of sleep and wake-like processes have been well documented in healthy subjects, at sleep onset as well as

during NREM sleep.³¹⁻³⁶ The localized coexistence of sleep and wake-like EEG activity observed in sleepwalkers may thus reflect a deregulation of an intrinsic property of the brain that can culminate in somnambulism in predisposed individuals, and reflect regional differences in arousal thresholds.^{1, 37}

Prefrontal and insular rCBF decreases during SWS may be related to sleepwalking manifestations

The finding of reduced rCBF in several associative brain regions may also shed light on phenomenological features of somnambulistic episodes themselves (e.g., misperception of external stimuli, poor judgement, altered self-perception). First, reduction of brain perfusion in the DLPFC is associated with the reduction of executive functions and conscious awareness during SWS.³⁸ A delay in achieving waking levels of activation in that area is associated with a gradual, not immediate, recovery of cognitive functions.³⁹

The insula, found in the present study to have reduced rCBF during sleepwalkers' SWS, is also implicated in self-consciousness and, more precisely, in interoception, or the sensitivity toward stimuli arising from within one's body. Interoception is involved in awareness, subjectivity, sense of self and behaviors,^{40, 41} all of which are manifestly impaired during somnambulistic episodes. Furthermore, the insula is also implicated in pain perception,⁴² and sleepwalkers have been reported to frequently have a greatly diminished or even absent perception of pain during episodes.⁴³ Thus, the reduced rCBF observed in prefrontal and parietal regions, as well as in the left insula during sleepwalkers' recovery SWS may be related to the clinical characteristics of sleepwalking episodes.

Sleepwalkers' reduced rCBF in frontal and parietal regions is also observed during resting-state wakefulness

Our finding of reduced rCBF over specific brain areas was not limited to SWS, but also characterized sleepwalkers' resting-state wakefulness, with significant reductions being observed in frontal and parietal regions. Similar findings were reported by Dang-Vu and colleagues,²² who concluded that sleep deprivation reveals brain perfusion anomalies in sleepwalkers' resting-state wakefulness. Our results largely reproduce this observation, even though the reported regions do not extend to the previously identified bilateral inferior temporal gyri. Moreover, several findings point to excessive daytime sleepiness as an intrinsic characteristic of sleepwalkers,⁴⁴⁻⁴⁶ and one recent study found daytime cognitive impairment in sleepwalkers in the form of disrupted inhibitory control following sleep deprivation.⁴⁷ Considering the implication of frontal regions in cognitive and inhibitory functions,^{48, 49} our results of decreased rCBF in these regions in sleepwalkers suggest that these daytime anomalies may be based specifically on alterations in the function of those areas.

Sleepwalkers' resting-state wakefulness and SWS show decreased rCBF in regions affected by sleep deprivation

Finally, the finding of significantly reduced perfusion in several brain regions during sleepwalkers' SWS as well as during resting-state wakefulness is consistent with the literature on the effects of sleep deprivation on brain activity and reinforces the idea that sleepwalkers are particularly sensitive to its effects. Sleep deprivation is known to preferentially affect frontal regions, as evidenced by a more pronounced rebound in delta and theta spectral power during recovery SWS.^{50, 51} Prefrontal regions are also known to be particularly vulnerable to the effect of sleep deprivation.³⁸ Sleep deprivation also produces a lateralized response, with

greater increases in slow waves in the left hemisphere.^{52, 53} These observations are consistent with our results of reduced rCBF in frontal regions, particularly in the left hemisphere, suggesting that although amplified, sleepwalkers' perfusion patterns in response to sleep deprivation are qualitatively congruent with findings in normal sleepers.

The resting-state wakefulness cerebral perfusion patterns observed in our sample of sleepwalkers also support an increased vulnerability to sleep deprivation. In normal sleepers, resting-state wakefulness is associated with activation in prefrontal and parietal regions.⁵⁴ More precisely, these regions include the posterior cingulate, precuneus, inferior parietal cortices, left dorsolateral / ventrolateral prefrontal cortex and medial frontal regions.^{17, 55} Following sleep deprivation, most of these regions show decreased cerebral perfusion.^{56, 57} These reductions, however, are even more pronounced in several regions corresponding to those showing reduced rCBF in sleepwalkers when compared to controls: prefrontal regions, inferior and superior parietal lobules, middle and inferior temporal gyri.⁵⁷ The finding that post-sleep deprivation perfusion patterns in sleepwalkers are similar to, yet more pronounced, than those observed in healthy controls provides further evidence of this population's heightened sensitivity to the effects of sleep deprivation.

One limitation of this work is the absence of imaging data during non-recovery SWS as well as resting-state wakefulness following a normal night of sleep. As this was the first brain imaging study of SWS in a group of sleepwalkers, the choice to focus on post-sleep deprivation data was guided by clinical and empirical observations highlighting sleepwalkers' atypical response to sleep deprivation and by the fact that only a limited number of scans could be ethically performed on each subject given the use of radioactive tracers. That being said, it would of interest for future neuroimaging studies to investigate normal SWS and

resting-state wakefulness in chronic sleepwalkers as well as to combine functional neuroimaging studies of somnambulism with cognitive and behavioral assessments to further characterize the potential impact of these abnormal brain responses on sleepwalkers' daytime functioning. Such data could help clarify how specific brain activity patterns, as revealed in the present study, may be implicated in the pathophysiology of somnambulism as well as of other NREM sleep parasomnias.

Table 1: Statistical differences between sleepwalkers and controls on demographic data and screening night sleep characteristics

	Sleepwalkers (N=10)	Controls (N=10)	<i>p-value</i>
	<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>	
Gender	7 women; 3 men	7 women; 3 men	1
Age (years)	28.2 (6.9)	28.2 (7)	1
Sleep latency (min)	14.05 (10)	19.3 (16)	0.4
Total sleep time (min)	451 (29.7)	421 (72.4)	0.2
Sleep efficiency (%)	94.13 (3.6)	91.25 (13.7)	0.5
N1 stage (%)	10.28 (4.4)	7.70 (4.1)	0.2
N2 stage (%)	55.44 (6.5)	54.30 (8)	0.7
N3 stage (%)	15.44 (3.9)	19.37 (4.4)	p<0.05
REM stage (%)	18.84 (5.4)	18.65 (5.7)	0.9
Micro-arousals (event/hour)	7.67 (3.6)	7.11 (2.4)	0.7
N3-wake transition (nb)	3.3 (1.9)	1.1 (1)	p<0.01
AHI (event/hour)	1.5 (1.5)	0.79 (0.5)	0.2
PLMA (event/hour)	0.57 (0.8)	0.70 (0.9)	0.7

N=sample size; SD=standard deviation; REM= Rapid eye movement; AHI=Apnea-hypopnea index; PLMA= periodic limb movement arousal index

Table 2: Significant rCBF decreases in sleepwalkers' versus controls' SWS.

<i>Region</i>	<i>Cluster size (K)</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T-value</i>	<i>P-value</i>
<i>Frontal cortex</i>						
L Superior frontal gyrus	439	-22	30	42	5.05	0.000
L Middle frontal gyrus		-20	30	34	4.27	0.000
	125	-42	6	46	3.53	0.001
		-38	8	48	3.47	0.001
	266	-36	48	24	5.46	0.000
R Superior frontal gyrus	616	34	14	54	4.64	0.000
		24	36	38	3.60	0.001
		24	26	48	3.20	0.003
R Middle frontal gyrus		30	46	26	4.52	0.000
R Medial frontal gyrus	119	2	-10	52	3.41	0.002
	104	2	8	68	3.34	0.002
R precentral gyrus	135	42	-16	46	4.52	0.000
<i>Parietal cortex</i>						
L Postcentral gyrus	182	-46	-22	52	5.12	0.000
<i>Insular cortex</i>						
L Insula	170	-44	12	-4	4.38	0.000
<i>Temporal cortex</i>						
L Superior temporal gyrus	116	-58	-2	0	3.87	0.001

Table 3: Significant rCBF decreases and increases in sleepwalkers' versus controls' resting-state wakefulness.

<i>Region</i>	<i>Cluster size (K)</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T-value</i>	<i>P-value</i>
<i>Decreases in rCBF</i>						
<i>Frontal cortex</i>						
L Precentral gyrus	527	-40	-8	44	6.35	0.000
L Middle frontal gyrus		-38	8	50	2.95	0.004
	146	-40	50	16	3.54	0.001
		-40	50	6	3.14	0.003
	544	-42	30	32	6.01	0.000
		-40	36	26	3.54	0.001
		-42	32	26	3.44	0.002
L Superior frontal gyrus		-20	26	46	4.18	0.000
R Orbital gyrus	319	24	40	-16	4.97	0.000
		18	26	-32	3.60	0.001
		22	32	-30	3.45	0.002
R Medial frontal gyrus		8	38	-18	2.93	0.005
	287	2	-2	62	4.17	0.000
		-14	-8	64	3.43	0.002
R Middle frontal gyrus	142	38	38	26	3.73	0.001
		36	36	32	3.55	0.001
		34	36	28	3.54	0.001
		30	50	22	3.41	0.002
		38	48	22	2.99	0.004
	347	38	2	54	4.57	0.000
		44	12	48	3.33	0.002
R Superior frontal gyrus		22	12	52	3.81	0.001

<i>Parietal cortex</i>						
L Inferior parietal lobule	939	-58	-34	36	4.19	0.000
		-54	-24	30	4.11	0.000
L Supramarginal gyrus		-52	-48	30	3.87	0.001
		-54	-26	22	3.75	0.001
		-56	-44	24	3.65	0.001
L Superior temporal gyrus		-50	-26	-2	3.30	0.002
L Postcentral gyrus		-54	-18	26	3.14	0.003
		-50	-24	24	3.09	0.003
L Superior parietal lobule	329	-30	-68	44	4.21	0.000
		-30	-58	50	3.76	0.001
		-18	-60	42	3.12	0.003
<i>Temporal cortex</i>						
L Middle temporal gyrus		-58	-44	6	4.34	0.000
	152	-48	-64	0	3.42	0.002
		-56	-52	-14	3.09	0.003
		-40	-66	14	3.04	0.004
L Inferior temporal gyrus		-52	-44	-24	3.04	0.004
<hr/> <i>Increases in rCBF</i>						
<i>Limbic region</i>						
R Parahippocampal gyrus	142	6	-46	10	4.62	0.000

Figure Legends

Fig. 1. rCBF decreases during recovery SWS in sleepwalkers compared to controls. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

Fig. 2. rCBF decreases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

Fig. 3. rCBF increases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

Fig. 1. rCBF decreases during recovery SWS in sleepwalkers compared to controls.

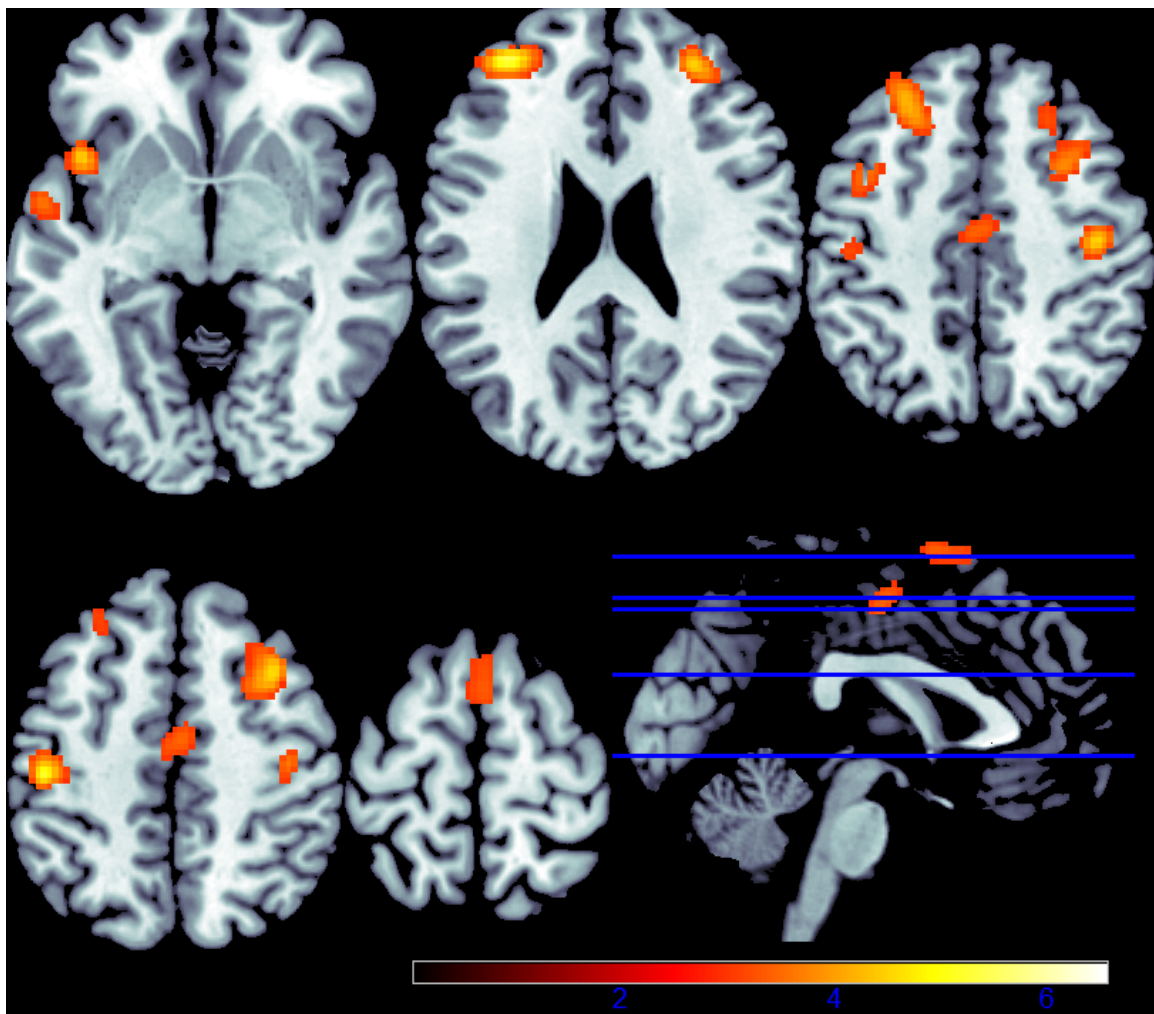


Fig. 1. Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) decreases during recovery SWS. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

Fig. 2. rCBF decreases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls.

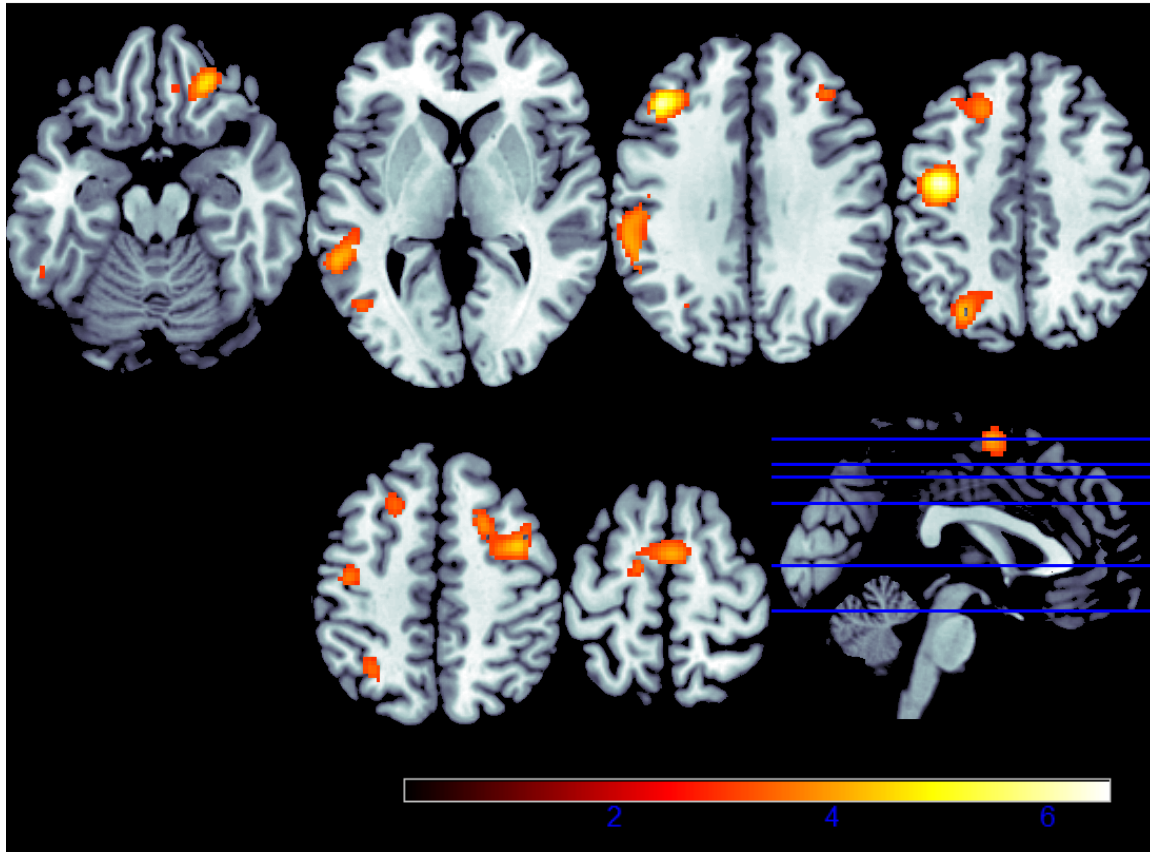


Fig. 2. Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) decreases during resting-state wakefulness. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

Fig. 3. rCBF increases during resting-state wakefulness following sleep deprivation in sleepwalkers compared to controls

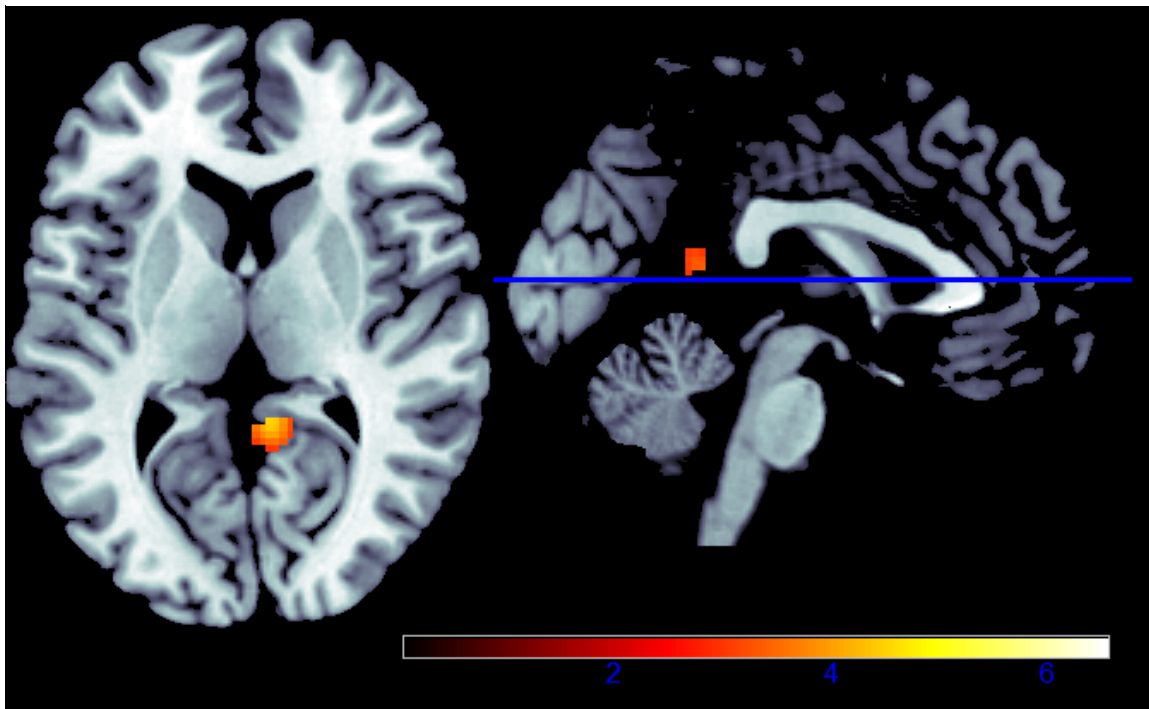


Fig. 3. Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) increases during resting-state wakefulness. The color scale indicates the range of T-values for this contrast.

References

1. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013; 12: 285-94.
2. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-III: The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Leger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology* 2012; 78: 1583-9.
4. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1166-73.
5. Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, Nobili L, Mahowald MW, Schenck CH, *et al.* Violence in sleep. *Brain* 2010; 133: 3494-509.
6. Broughton RJ. Sleep Disorders: Disorders of Arousal?: Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep." *Science* 1968; 159: 1070-8.

7. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L, Abat F. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res* 2001; 51: 411-6.
8. Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep* 2000; 23: 755-60.
9. Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa A, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med Rev* 2006; 7: 163-70.
10. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang YS, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med* 2005; 6: 515-21.
11. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 147-54.
12. Blatt I, Peled R, Gadoth N, Lavie P. The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 407-12.
13. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 929-39.

14. Joncas S, Zadra A, Paquet J, Montplaisir J. The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology* 2002; 58: 936-40.
15. Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology* 2008; 70: 2284-90.
16. Zadra A, Pilon M, Montplaisir J. Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Ann Neurol* 2008; 63: 513-9.
17. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000; 9: 207-31.
18. Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 461-71.
19. Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, *et al.* Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res* 1990; 513: 136-43.
20. Dang-Vu T, Schabus M, Desseilles M, Sterpenich V, Bonjean M, Maquet P. Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep* 2010; 33: 1589-603.

21. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000; 356: 484-5.
22. Dang-Vu T, Labelle M, Petit D, Soucy J, Zadra A, Montplaisir J. Sleep deprivation reveals altered brain perfusion patterns in somnambulism. *PloS ONE* 2015; 10: e0133474.
23. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, *et al.* The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 121-31.
24. Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreno M, Carrasco JL, Bargallo N, Donaire A, *et al.* Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal 18 F-FDG PET studies. *Epilepsia* 2016; 57:1236-44
26. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, *et al.* Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 1997; 120: 1173-97.
27. Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Albouy G, Boly M, Darsaud A, *et al.* Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15160-5.
28. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1608-13.

29. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, LoRusso G, *et al.* Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009; 32: 409-12.
30. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Rustioni V, Proserpio P, Lorusso G, *et al.* Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res* 2012; 21: 502-6.
31. Magnin M, Rey M, Bastuji H, Guillemant P, Maugeiere F, Garcia-Larrea L. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3829-33.
32. Peter-Derex L, Magnin M, Bastuji H. Heterogeneity of arousals in human sleep: A stereo-electroencephalographic study. *NeuroImage* 2015; 123: 229-44.
33. Nobili L, De Gennaro L, Proserpio P, Moroni F, Sarasso S, Pigorini A, *et al.* Local aspects of sleep: observations from intracerebral recordings in humans. *Prog Brain Res* 2012; 199: 219-32.
34. Nobili L, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L, Russo GL, Campus C, *et al.* Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *NeuroImage* 2011; 58: 612-9.

35. Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, Gibbs SA, Massimini M, Nobili L. Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Arch Ital Bio* 2014; 152: 169-77.
36. Cistaro A, Valentini MC, Chio A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, *et al.* Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 251-9.
37. Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, Pigorini A, Sarasso S, Lo Russo G, *et al.* Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Med Rev* 2016; 25: 4-20.
38. Muzur A, Pace-Schott EF, Hobson JA. The prefrontal cortex in sleep. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 475-81.
39. Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, *et al.* The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* 2002; 125(Pt 10): 2308-19.
40. Wiebking C, Duncan NW, Tiret B, Hayes DJ, Marjanska M, Doyon J, *et al.* GABA in the insula - a predictor of the neural response to interoceptive awareness. *NeuroImage* 2014; 86: 10-8.

41. Craig AD. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1225: 72-82.
42. Gasquoine PG. Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychol Rev* 2014; 24: 77-87.
43. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma. *Sleep* 2015; 38: 1693-8.
44. Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep* 2009; 32: 1621-7.
45. Montplaisir J, Petit D, Pilon M, Mongrain V, Zadra A. Does sleepwalking impair daytime vigilance? *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 219.
46. Desautels A, Zadra A, Labelle MA, Dauvilliers Y, Petit D, Montplaisir J. Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Med* 2013; 14: 1187-91.
47. Labelle MA, Dang-Vu TT, Petit D, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers. *J Sleep Res* 2015; 24: 658-65.

48. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
49. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 170-7.
50. Cajochen C, Foy R, Dijk DJ. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online* 1999; 2: 65-9.
51. Marzano C, Ferrara M, Curcio G, De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *J Sleep Res* 2010; 19: 260-8.
52. Achermann P, Finelli LA, Borbely AA. Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Res* 2001; 913: 220-3.
53. Ferrara M, De Gennaro L, Curcio G, Cristiani R, Bertini M. Interhemispheric asymmetry of human sleep EEG in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Behav Neurosci* 2002; 116: 976-81.
54. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Watkins GL, *et al.* Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1576-85.

55. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, *et al.* Common blood flow changes across visual tasks: Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 648-63.
56. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Hazlett E, Sicotte N, *et al.* The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep* 1991; 14: 155-62.
57. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, *et al.* Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 2000; 9: 335-52.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1 Objectif du projet

Le présent projet de thèse visait à documenter la physiopathologie du somnambulisme adulte en utilisant deux méthodes novatrices : les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale et la tomographie par émission monophotonique (TEMP). Dans une première étude (étude 1), des analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale ont caractérisé les changements au niveau de l'interdépendance de l'activité EEG enregistrée à l'aide de 19 électrodes sur le crâne, et ce, dans la période précédant le déclenchement d'épisodes de somnambulisme. Dans une deuxième étude (étude 2), la TEMP a été utilisée pour investiguer la perfusion cérébrale, mesurée avec le flot sanguin cérébral régional (FSCr) par voxel, pendant l'éveil et le sommeil lent profond (SLP) de 10 somnambules et 10 participants contrôles appariés, suivant 24 heures de privation de sommeil.

2 Synthèse des résultats

D'abord, l'étude 1 a permis de comparer les réseaux de connectivité des signaux EEG immédiatement avant le déclenchement d'un épisode à ceux précédant celui-ci de 2 minutes. Pour ce faire, deux fenêtres de 20 secondes ont été comparées pour chacune des fréquences entre 0 et 40 Hz, regroupées en segments de 2 Hz avec 50% de chevauchement, pour un total de 39 segments. Deux métriques de connectivité complémentaires ont été sélectionnées : la *Magnitude squared coherence* (MSC), largement documentée bien que sensible aux biais des références communes et à la conduction de volume, et l'*Imaginary part of the coherency* (ICOH), dont capacité discriminative permet de contrôler ces biais.

Les résultats montrent que, lorsque comparée aux 20 secondes 2 minutes avant le déclenchement de l'épisode, la période de 20 secondes précédant immédiatement leur

déclenchement est associée à une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence les plus basses : delta (0.5-4 Hz) et theta (4-8 Hz). Cette observation, qui avait déjà été documentée précédemment (Espa, Ondze, Deglise, Billiard et Besset, 2000; Guillemineault, Poyares, Aftab et Palombini, 2001; Jaar, Pilon, Carrier, Montplaisir et Zadra, 2010), s'accompagne de changements au niveau de la connectivité fonctionnelle cérébrale. En effet, l'ICOH montre des différences significatives dans 3 bandes de fréquence : 0,1-2 Hz (delta), 9-11 Hz (alpha) et 26-29 Hz (beta). Plus précisément, dans la bande de fréquence delta, une plus faible connectivité fonctionnelle cérébrale est observée immédiatement avant le déclenchement des épisodes au niveau de réseaux locaux, localisés dans les régions pariétales et occipitales. Dans la bande de fréquence alpha, une connectivité fonctionnelle cérébrale plus élevée est observée immédiatement avant le déclenchement des épisodes, pour des réseaux reliant les régions frontales et pariétales. Finalement, dans la bande de fréquence beta, une connectivité fonctionnelle cérébrale plus élevée est observée immédiatement avant le déclenchement des épisodes, et ce, pour de longs réseaux de connectivité bilatéraux et symétriques, impliquant les régions fronto-temporales, pariétales et occipitales.

Dans un deuxième temps, l'étude 2 a permis d'investiguer les patrons de perfusion cérébrale qui caractérisent le SLP et l'éveil de somnambules et de participants contrôles appariés, suivant une période de privation de sommeil de 24 heures.

Les résultats montrent que le somnambulisme est associé à des patrons spécifiques de perfusion cérébrale, et ce, pendant le SLP de récupération de même que durant l'éveil suivant la privation de sommeil. Lors du SLP de récupération, les somnambules, lorsque comparés aux participants contrôles, montrent une diminution bilatérale du FSCr dans plusieurs régions

frontales. Plusieurs de ces régions correspondent au cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC): gyri frontaux supérieurs, moyens et médians. De plus, dans l'hémisphère gauche, plusieurs autres régions montrent une diminution du FSCr chez les somnambules : gyrus postcentral, insula et gyrus temporal supérieur. Aucune région ne montre une augmentation du FSCr chez les somnambules pendant le SLP de récupération.

Lors de l'éveil suivant 24 heures de privation de sommeil, les somnambules, lorsque comparés aux participants contrôles, montrent également une diminution bilatérale du FSCr dans plusieurs régions frontales correspondant au DLPFC: gyri frontaux supérieurs et moyens. Dans l'hémisphère gauche, plusieurs autres régions montrent une diminution du FSCr chez les somnambules, au niveau frontal (gyrus précentral et orbital), pariétal (lobules pariétaux supérieur et inférieur, gyrus supramarginal, postcentral et supérieur temporal) et temporal (gyri temporaux moyen et inférieur). De plus, dans l'hémisphère droit, une diminution du FSCr est également observée dans le gyrus frontal médian. Finalement, une augmentation du FSCr a été observée chez les somnambules à l'éveil dans le gyrus parahippocampique droit.

3 Discussion et interprétation

3.1 Les anomalies fonctionnelles cérébrales associées au somnambulisme s'étendent au-delà des épisodes

Les études s'étant intéressées à la physiopathologie du somnambulisme ont permis de documenter des marqueurs cérébraux associés à cette parasomnie, et ce, tant au niveau des manifestations des épisodes, des précurseurs de ceux-ci, qu'à l'extérieur de cette fenêtre : pendant le sommeil régulier et à l'éveil. À travers l'examen de cette littérature, il est possible

de constater que les anomalies fonctionnelles cérébrales associées au somnambulisme s'étendent bien au-delà des manifestations comportementales et cérébrales liées aux épisodes. Les résultats de la présente thèse appuient cette affirmation à plusieurs égards.

D'abord, il a été largement documenté que les épisodes de somnambulisme sont associés à des patrons d'activation cérébrale spécifiques pendant les épisodes. La présence d'activité dans la bande de fréquence delta, typiquement associée au SLP, est d'ailleurs notée pendant les épisodes, ce qui suggère que les somnambules ne sont ni complètement éveillés, ni complètement endormis pendant un épisode (Zadra, Pilon, Joncas, Rompre et Montplaisir, 2004). Diverses études en imagerie ont appuyé cette hypothèse, en montrant une coexistence de patrons d'activation associés à l'éveil dans les régions postérieures (motrices, cingulaires et insulaires) et de patrons liés au sommeil dans les régions frontales (Bassett et al., 2000; Terzaghi et al., 2009; Terzaghi et al., 2012).

La période précédant immédiatement le déclenchement des épisodes comportementaux a elle aussi été étudiée, afin d'investiguer la présence de précurseurs cérébraux aux épisodes. Il en est ressorti que ceux-ci sont précédés par une augmentation de la puissance spectrale dans la bande de fréquence delta (Espa et al., 2000; Guilleminault et al., 2001; Jaar et al., 2010), observation qui a été répliquée dans notre première étude. Il a été suggéré que cette augmentation puisse refléter un effort de consolidation du sommeil en présence de facteurs précipitant un épisode. Ces facteurs précipitants pourraient d'ailleurs se manifester sous forme d'activation cérébrale précédant l'activation comportementale. En effet, une activation dans la bande de fréquence Beta, typiquement associée à l'éveil, a été documentée immédiatement

avant le déclenchement d'épisodes dans les régions motrices et cingulaires (Januszko et al., 2015; Terzaghi et al., 2009).

Les résultats obtenus avec les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale (étude 1) ajoutent des éléments de compréhension à cette hypothèse. En effet, ceux-ci suggèrent que les changements au niveau de la puissance spectrale sont accompagnés par des changements de connectivité fonctionnelle qui sont caractéristiques d'un état se rapprochant de l'éveil : augmentation de la connectivité sur de longs réseaux dans les bandes de fréquence associées à l'éveil et diminution de la connectivité locale en basse fréquence, caractéristique du SLP. À la lumière des résultats obtenus dans notre étude en connectivité fonctionnelle cérébrale, il est donc possible de conclure que la coexistence entre le sommeil et l'éveil qui caractérise les épisodes s'installe avant même ses manifestations comportementales, tel que le suggère l'observation concomitante de marqueurs de sommeil (augmentation de la puissance spectrale en delta) et de marqueurs d'éveil (activation et augmentation de la connectivité sur de longs réseaux dans la bande de fréquence beta).

Finalement, plusieurs études ont documenté des anomalies fonctionnelles cérébrales à l'extérieur de la fenêtre temporelle des épisodes, tant pendant le sommeil qu'à l'éveil. En effet, le SLP des somnambules est généralement plus fragmenté que celui des participants contrôles. Une étude récente (Castelnuovo et al., 2016) a également montré que les somnambules montrent une diminution de la puissance spectrale dans la bande de fréquence delta localisée dans les régions postérieures, même lors de nuits sans épisodes. Ces résultats suggèrent que des différences locales de sommeil sous-tendent le somnambulisme, et ce, même à l'extérieur des manifestations des épisodes (Castelnuovo et al., 2016). Cette idée est

aussi appuyée par les résultats obtenus dans l'étude 2 qui montrent que, suivant la privation de sommeil, des anomalies fonctionnelles cérébrales régionales caractérisent le SLP de somnambules.

Les somnambules rapportent également des anomalies au niveau du fonctionnement diurne. D'abord, ceux-ci sont plus somnolents, ce qui se manifeste par des scores significativement plus élevés au Epworth Sleepiness Scale et une latence de sommeil plus courte (Montplaisir et al., 2011; Desautels et al., 2013). Il est par ailleurs intéressant de souligner que cette somnolence n'est pas associée à des paramètres polysomnographiques. Également, les somnambules montrent une atteinte au niveau des circuits d'inhibition corticale, qui sont moins efficaces chez cette population (Oliviero et al., 2007). Dans une étude en imagerie cérébrale sur le fonctionnement cérébral à l'éveil chez des somnambules comparés à des participants contrôles, suivant ou non une période de privation de sommeil, des anomalies fonctionnelles cérébrales ont été identifiées chez les somnambules. Une diminution bilatérale de la perfusion a plus précisément été observée dans le cortex temporal inférieur chez les somnambules suivant la privation de sommeil (Dang-Vu et al., 2015). Les atteintes fonctionnelles préalablement identifiées sont donc accompagnées d'anomalies spécifiques au niveau des patrons d'activation à l'éveil. Conformément aux résultats de Dang-Vu et al. (2015), les résultats obtenus dans l'étude 2 de la thèse révèlent la présence de régions hypoperfusées à l'éveil chez les somnambules, bien que les régions identifiées s'étendent plutôt au niveau frontal, pariétal et temporal.

En somme, les résultats de la présente thèse enrichissent la littérature actuelle sur la physiopathologie du somnambulisme, en soulignant que cette parasomnie est associée à des

anomalies fonctionnelles cérébrales qui s'étendent au-delà des manifestations des épisodes eux-mêmes.

3.2 La coexistence entre le sommeil et l'éveil en tant que modèle explicatif du somnambulisme

Les résultats de la présente thèse permettent de mieux documenter la façon dont le somnambulisme constitue un phénomène de coexistence entre le sommeil et l'éveil, une conceptualisation qui s'inscrit dans un schème de compréhension du sommeil en tant que phénomène local. Bien que le sommeil ait longtemps été perçu de façon globale, sa nature locale est maintenant largement documentée (Cantero, Atienza, Salas et Dominguez-Marin, 2002; Huber, Ghilardi, Massimini et Tononi, 2004; Huber et al., 2006; Nelini, Bobbo et Mascetti, 2010; Vyazovskiy, Borbely et Tobler, 2000). Le sommeil étant une propriété caractéristique de petits groupes de neurones, l'avènement d'un stade de sommeil, tel que défini avec la polysomnographie, correspond à un état où la majorité de ces groupes de neurones se retrouvent simultanément dans cet état (Krueger et Obal, 1993; Krueger et al., 2008). Cette théorie est appuyée par différentes études ayant montré que le sommeil et l'éveil peuvent être restreints à des régions précises (Pigarev, Nothdurft et Kastner, 1997) et que ces groupes de neurones peuvent se retrouver dans un état de sommeil séparément les uns des autres (Huber et al., 2004). Ainsi, l'établissement du sommeil en tant que stade dépend de la capacité des différentes régions cérébrales à installer et maintenir de façon synchronisée un état de sommeil.

Des variations régionales existent au niveau des seuils d'endormissement, si bien que certaines régions cérébrales voient leur seuil varier à la hausse ou à la baisse, en fonction de facteurs précis. Cette variable influence l'établissement du sommeil global, puisqu'elle affecte la capacité du cerveau à installer un stade de sommeil de façon généralisée. Il est donc possible d'observer des phénomènes de sommeil local. Au niveau spatial, ceux-ci peuvent se traduire par l'observation d'importantes différences régionales de puissance spectrale dans différentes bandes de fréquence (Ferrara, De Gennaro, Curcio, Cristiani, Corvasce, et al., 2002; Finelli, Borbely et Achermann, 2001; Marzano, Ferrara, Curcio et De Gennaro, 2010). Ils peuvent également se manifester sous forme de variations régionales du FSCr, les aires frontales et pariétales étant plus désactivées que les aires motrices primaires pendant le SLP (Braun et al., 1997; Dang-Vu et al., 2005). Au niveau temporel, il a été démontré que l'endormissement peut s'installer à des moments différents en fonction des régions cérébrales (De Gennaro, Ferrara, Curcio et Cristiani, 2001). Ces variations spatiales et temporelles d'établissement du sommeil font en sorte que des phénomènes de sommeil local peuvent être observés chez des dormeurs normaux. Ces phénomènes se manifestent notamment par une coexistence entre des patrons EEG associés au sommeil dans les aires frontales, particulièrement dans le DLPFC, et des patrons EEG associés à l'éveil, c.-à-d. des augmentations transitoires et soudaines de l'activité dans les bandes de fréquence alpha et/ou beta (Nobili et al., 2011).

À la lumière de ces évidences récentes concernant le sommeil normal, l'observation d'une coexistence entre des marqueurs de SLP et des patrons de connectivité associés à l'éveil chez les somnambules, telle que montrée dans l'article 1 de la présente thèse, ne peut être strictement conceptualisée comme un phénomène pathologique. Il s'agirait plutôt, en effet,

d'une intensification ou d'une évolution pathologique d'une caractéristique normale du sommeil.

Chez les dormeurs réguliers, plusieurs facteurs ont été identifiés afin d'expliquer la présence de variations régionales des seuils d'excitabilité (c.-à-d. l'intensité minimale de stimulation nécessaire pour provoquer un changement d'état, du sommeil vers l'éveil). D'abord, il a été proposé que ces différences puissent constituer un avantage évolutif, permettant une récupération maximale et un sommeil continu tout en restant alerte à des menaces potentielles venant de l'environnement du dormeur (Nobili et al., 2011). Un seuil d'excitabilité plus bas dans le cortex moteur durant le SLP pourrait avoir été sélectionné naturellement, puisque cela optimiserait la probabilité de survie en facilitant l'activation motrice en cas de menace provoquant un éveil soudain (Nobili et al., 2011). D'un autre côté, l'augmentation concomitante des ondes lentes dans le DLPFC avant et pendant cette activation locale pourrait constituer un mécanisme protégeant l'intégrité du sommeil en empêchant un éveil complet systématique (Nobili et al., 2012). Ce phénomène adaptatif est d'ailleurs présent dans le règne animal, notamment sous forme de variations des seuils d'excitabilité en fonction du besoin de récupération et de diminution de ceux-ci en présence de stimuli associés à un risque de prédation (Lima, Rattenborg, Lesku et Amlaner, 2005).

Ensuite, à la manière d'une empreinte digitale et influencées par des facteurs génétiques, des différences individuelles régissent plusieurs caractéristiques du sommeil. Par exemple, une signature individuelle caractérise la distribution du spectre de fréquence enregistré en EEG de surface, notamment dans la bande de fréquence sigma et au niveau de la distribution de la puissance spectrale sur la ligne antéro-postérieure (De Gennaro, Ferrara,

Vecchio, Curcio et Bertini, 2005; Finelli, Achermann et Borbely, 2001). De plus, une forte influence génétique des oscillations delta et sigma en NREM a été identifiée chez les souris (Franken, Malafosse et Tafti, 1998; Tafti et al., 2003), appuyant l'influence de facteurs individuels sur les caractéristiques du SLP. Ces facteurs individuels pourraient donc être liés à la variabilité observée au niveau des seuils d'endormissement régionaux.

Il est à noter que ces seuils sont également influencés par l'utilisation préalable d'une région donnée. En effet, il a été démontré que plus une région cérébrale est sollicitée pendant l'éveil (activation plus importante et soutenue), plus son seuil d'excitabilité augmentera dans la nuit subséquente et plus elle exhibera une forte puissance spectrale dans la bande de fréquence delta (Krueger et Tononi, 2011). Ainsi, il est possible de moduler la puissance spectrale en delta (marqueur de l'intensité du sommeil) enregistrée dans une région cérébrale en contrôlant l'activation de cette même région à l'éveil (Cantero et al., 2002; Huber et al., 2004; Huber et al., 2006). Cette observation est relevée chez l'humain (Cottone, Adamo et Squires, 2004; Ferrara, De Gennaro, Curcio, Cristiani et Bertini, 2002; Huber et al., 2004; Huber et al., 2006), mais également chez plusieurs espèces animales (Iwasaki, Karashima, Tamakawa, Katayama, et Nakao, 2004; Miyamoto, Katagiri et Hensch, 2003; Vyazovskiy et al., 2000; Yasuda, Yasuda, Brown et Krueger, 2005). Il importe de souligner que ce phénomène est aussi observé suite à la privation de sommeil, chez l'humain. En effet, la privation de sommeil entraîne une augmentation de la pression homéostatique et du besoin de récupération qui n'implique pas le cortex cérébral de façon uniforme (Ferrara, De Gennaro, Curcio, Cristiani, Corvasce et al., 2002; Finelli, Borbely et al., 2001). Cet effet différentiel de la privation de sommeil sur le cerveau est particulièrement marqué dans les aires frontales, ce qui suggère que les régions associatives du cortex ont un besoin de récupération

particulièrement important (Cajochen, Foy et Dijk, 1999; Ferrara, De Gennaro, Curcio, Cristiani, Corvasce et al., 2002; Finelli, Borbely et al., 2001). La privation de sommeil, en augmentant la pression homéostatique pour le sommeil de façon non uniforme à l'échelle cérébrale, contribue donc à la modulation des seuils d'excitabilité et aux différences régionales qui la sous-tendent.

La présence simultanée de marqueurs d'éveil et de sommeil au niveau cérébral a été liée à la physiopathologie du somnambulisme, ce type de phénomènes étant observable pendant les épisodes, mais également avant ceux-ci. Étant donné que la coexistence de patrons d'activité cérébrale associés à l'éveil et d'autres associés au sommeil est aussi documentée chez les dormeurs réguliers (Cistaro et al., 2012; Magnin et al., 2010; Nobili et al., 2012; Nobili et al., 2011; Peter-Derex, Magnin et Bastuji, 2015; Sarasso et al., 2014), le somnambulisme pourrait constituer une évolution pathologique de ce processus normal. En effet, il a été proposé que chez les somnambules, ce phénomène pourrait être dérégulé et culminer en épisodes cliniques (Gibbs et al., 2016; Zadra et al., 2013).

À la lumière des évidences présentées précédemment, différents facteurs pourraient expliquer ce dérèglement. D'abord, des facteurs individuels et génétiques, en plus d'influencer des caractéristiques du SLP telles que les ondes lentes (Franken et al., 1998; Tafti et al., 2003), peuvent entraîner des modifications locales des seuils d'excitabilité et favoriser l'apparition de manifestations comportementales concomitantes à la persistance du sommeil dans les régions frontales et associatives (Nobili et al., 2012; Nobili et al., 2011). Ces différences individuelles pourraient ainsi expliquer l'occurrence d'épisodes de somnambulisme chez certains dormeurs. La réponse anormale à la privation de sommeil, largement documentée chez les somnambules,

pourrait également refléter un dérèglement des mécanismes sous-tendant les seuils d'excitabilité au niveau cérébral. En effet, il a été démontré que la privation de sommeil influence de façon importante la pression homéostatique pour le sommeil et, par conséquent, les seuils d'excitabilité qui y sont associés. Or, les somnambules sont particulièrement vulnérables à son effet, tel que démontré par l'augmentation de la fréquence et de la complexité des épisodes suite à la privation de sommeil. Nos résultats obtenus en imagerie cérébrale (étude 2) appuient également cette hypothèse en suggérant que la perfusion cérébrale en SLP et à l'éveil puisse refléter une réponse amplifiée à la privation de sommeil. Par conséquent, la présence d'une plus grande variation locale de la perfusion en SLP chez les somnambules suggère qu'il pourrait exister dans cette population des différences de seuils d'excitabilité plus importantes.

Les différences de perfusion cérébrale à l'éveil chez les somnambules pourraient également être mises en lien avec la littérature portant sur les phénomènes locaux de sommeil. D'abord, les différences régionales au niveau des seuils d'excitabilité en sommeil peuvent être liées à l'activité préalable d'une région pendant l'éveil. En ce sens, il est particulièrement intéressant d'observer des différences de perfusion à l'éveil chez les somnambules étudiés, puisque celles-ci pourraient être en lien avec les différences de perfusion enregistrées durant leur SLP.

Il est également à noter que l'altération du fonctionnement cognitif conséquent à la privation de sommeil (Bocca et Denise, 2006; Curcio, Ferrara et De Gennaro, 2006; Harrison et Horne, 2000) pourrait également être liée à des manifestations de sommeil local. En effet, il a été démontré que la privation de sommeil pouvait provoquer l'apparition transitoire et

localisée, à l'éveil, de patrons EEG typiques du SLP (Vyazovskiy et al., 2011). Il a ainsi été proposé que la présence de ces « zones de sommeil » puisse expliquer les déficits cognitifs qu'entraîne la privation de sommeil (Nobili et al., 2012). À la lumière de ces études, l'observation d'une diminution de la perfusion cérébrale à l'éveil chez les somnambules après privation de sommeil pourrait être une manifestation de la vulnérabilité spécifique de certaines régions frontales et pariétales chez cette population. En ce sens, il serait particulièrement intéressant d'investiguer si cette vulnérabilité localisée pourrait être mise en lien avec des « zones de sommeil », notamment en investiguant l'activité EEG à l'éveil après privation de sommeil chez les somnambules.

3.3 Somnambulisme et vulnérabilité à la privation de sommeil

La vulnérabilité des somnambules à la privation de sommeil a été bien documentée, si bien que son effet précipitant sur les épisodes a justifié son inclusion au protocole diagnostique. Les résultats obtenus dans notre étude en imagerie cérébrale appuient également l'hypothèse d'une vulnérabilité spécifique à la privation de sommeil, en SLP et à l'éveil. En effet, ils suggèrent que les somnambules y répondent d'une façon qui est consistante à ce qu'on pourrait observer chez les dormeurs réguliers, mais amplifiée.

En premier lieu, il importe de rappeler que le SLP typique se caractérise par une réduction globale de la perfusion cérébrale (Maquet, 2000), réduction qui est particulièrement prononcée au niveau des régions frontales et pariétales (Braun et al., 1997; Maquet, 1997). L'observation d'une diminution de la perfusion cérébrale dans plusieurs régions frontales et pariétales chez les somnambules, comparés aux participants contrôles, suggère donc que cette population montre des patrons d'activation corticale qui sont consistants avec ceux

normalement associés au SLP. Les ondes lentes, une caractéristique principale du SLP, sont notamment associées à l'activité de plusieurs régions frontales, dont les gyri frontaux moyens (Dang-Vu et al., 2008; Murphy et al., 2009).

Chez les dormeurs réguliers, la privation de sommeil affecte préférentiellement les régions frontales, tel que montré par une augmentation plus marquée de la puissance spectrale en delta et en theta dans ces régions, lors du sommeil de récupération (Cajochen et al., 1999; Marzano et al., 2010). Les régions préfrontales sont d'ailleurs reconnues pour être particulièrement vulnérables à la privation de sommeil (Muzur, Pace-Schott et Hobson, 2002).

Il importe également de souligner que la latéralisation à gauche de la diminution de la perfusion observée pendant le SLP des somnambules est aussi consistante avec la littérature sur le SLP normal. En effet, les ondes lentes recrutent davantage les régions frontales et l'insula de l'hémisphère gauche (Murphy et al., 2009). De plus, la privation de sommeil provoque elle aussi une réponse latéralisée à gauche, l'augmentation des ondes lentes pendant la nuit de récupération y étant plus importante (Achermann, Finelli, et Borbely, 2001; Ferrara, De Gennaro, Curcio, Cristiani, Corvasce et al., 2002).

La réduction du FSCr dans plusieurs régions frontales pendant le SLP chez les somnambules, comparés aux participants contrôles, est donc congruente avec les caractéristiques associées au SLP chez des participants normaux, lors de nuits régulières et suivant une privation de sommeil. L'augmentation de ces caractéristiques chez les somnambules par rapport aux dormeurs réguliers pourrait alors constituer une réponse amplifiée à la privation de sommeil. Il a été largement documenté que la privation de sommeil provoque, chez les somnambules, une augmentation de la fréquence et de la complexité des

épisodes. Il a été suggéré que cette réaction puisse constituer une réponse anormale à l'augmentation de la pression homéostatique pour le sommeil qui est consécutive à une période de privation (Joncas, Zadra, Paquet et Montplaisir, 2002). La pression homéostatique pour le sommeil provoque un approfondissement du SLP chez les dormeurs réguliers, mais cet approfondissement est relié, chez les somnambules, à un SLP plus fragmenté et à l'occurrence d'épisodes. Les présents résultats permettent de nuancer la compréhension actuelle de l'effet de la privation de sommeil sur les somnambules en proposant que des patrons d'activation cérébrale similaires la sous-tendent, bien que l'effet sur la consolidation du sommeil soit différent.

Les patrons de perfusion cérébrale observés chez les somnambules pendant l'éveil suivant la privation de sommeil sont également consistants avec la littérature portant sur la distribution du FSCr à l'éveil, suivant ou non une période de privation de sommeil. Chez les dormeurs normaux, l'éveil calme est associé à une activation des régions préfrontales et pariétales, plus précisément dans les régions postérieures cingulaires et frontale médianes, dans le cortex inférieur pariétal et les cortex préfrontaux dorsolatéral et ventrolatéral gauches (Maquet, 2000). Suivant une période de privation de sommeil, la plupart de ces régions sont affectées, ce qui se traduit par une diminution de leur FSCr. Globalement, la privation de sommeil diminue la perfusion de 8% (Thomas et al., 2000; Wu et al., 1991). Par contre, localement, ces diminutions sont plus prononcées dans plusieurs régions qui correspondent à celles pour lesquelles le FSCr est spécifiquement diminué chez les somnambules, lorsque comparés aux participants contrôles : régions préfrontales, lobules pariétaux supérieurs et inférieurs, gyri temporaux moyens et inférieurs. Il a déjà été établi que la diminution du FSCr consécutive à la privation de sommeil est plus importante chez les dormeurs qui y sont plus

vulnérables, tel que reflété par un niveau de somnolence plus élevé (Poudel, Innes et Jones, 2012). Nos résultats suggèrent que l'effet de la privation de sommeil chez les somnambules est consistant avec celui chez les participants contrôles, mais qu'il pourrait refléter une amplification des patrons normalement associés à l'éveil et au SLP en période de récupération. Ainsi, comme les patrons de perfusion cérébrale chez les somnambules suggèrent une réponse amplifiée à la privation de sommeil, cette population pourrait être plus vulnérable à son effet.

3.4 Somnambulisme et fuseaux de sommeil : rôle de l'instabilité du sommeil

La vulnérabilité des somnambules à la privation de sommeil s'exprime également par l'instabilité de leur SLP. En effet, plusieurs études ont observé chez cette population un SLP généralement plus fragmenté et un nombre de transitions sommeil/éveil accru, et ce, même lors de nuits sans épisodes (Espa et al., 2000). La privation de sommeil provoque donc une fragmentation du SLP chez les somnambules, alors qu'il est associé à un SLP plus consolidé chez les dormeurs normaux. En plus de la privation de sommeil, d'autres facteurs entraînant une fragmentation du SLP sont associés à l'occurrence d'épisode, notamment les stimuli auditifs, l'apnée du sommeil et le syndrome MPJS. Dans notre étude en imagerie cérébrale, les somnambules recrutés ont d'ailleurs montré un nombre significativement plus élevé de transition N3-éveil lors de la nuit de dépistage, ce qui va dans le sens de la littérature.

Les fuseaux de sommeil pourraient être impliqués dans cette difficulté qu'ont les somnambules à maintenir un sommeil consolidé. En effet, ceux-ci jouent un rôle important dans le maintien et la stabilité du sommeil, particulièrement en contexte de stimulation environnementale. Ainsi, la disparition des fuseaux avant un micro-éveil procure une fenêtre

temporelle de transmission sensorielle via les structures thalamiques (Halasz, Terzano, Parrino et Bodizs, 2004). Ils sont donc impliqués dans les processus d'éveil pendant le sommeil. Chez les somnambules, des anomalies au niveau de l'activité des fuseaux ont été rapportées, plus précisément une diminution de leur densité durant le premier cycle de sommeil et un plus bas ratio de fuseaux synchronisés aux oscillations lentes, tout au long de la nuit (Carpentier et al., 2016). Il a été proposé que ceci puisse expliquer l'instabilité du SLP qui est observée chez cette population et donc être relié à l'occurrence des épisodes.

À plusieurs égards, les résultats obtenus dans le présent projet appuient cette hypothèse. D'abord, dans l'étude 1 portant sur la connectivité fonctionnelle cérébrale avant les épisodes, une tendance vers une diminution significative de la puissance spectrale en sigma (12-14 Hz) a été observée immédiatement avant le déclenchement des épisodes de somnambulisme. Une diminution de la puissance spectrale dans cette bande de fréquence, typiquement associée aux fuseaux de sommeil, pourrait refléter une transition vers un état favorable à la transmission et au traitement de l'information et, par extension, un état favorable à l'occurrence d'épisodes de somnambulisme. Cette observation pourrait donc refléter des changements au niveau des fuseaux de sommeil immédiatement avant le déclenchement d'épisodes, ce qui pourrait conséquemment être relié à l'occurrence des épisodes. Ensuite, les résultats obtenus en imagerie cérébrale dans l'étude 2 appuient également cette hypothèse. En effet, les fuseaux de sommeil sont reliés à l'activité de régions frontales (gyri frontaux médian et moyen), temporales (gyrus temporal supérieur), pariétales (pré-central, post-central) et insulaires (insula gauche; Schabus et al., 2007), qui sont toutes des régions où une diminution du FSCr est observable en SLP chez les somnambules. Ainsi, ces anomalies fonctionnelles cérébrales pourraient être reliées à la physiopathologie du somnambulisme via leur rôle dans la

génération des fuseaux de sommeil, qui pourraient être eux-mêmes reliés à l'occurrence des épisodes.

3.5 Somnambulisme et neuromodulation

L'action commune de différents neurotransmetteurs joue un rôle important dans la génération et le maintien du SLP. Plus précisément, les systèmes gabaergique (inhibiteur) et cholinergique (excitateur) sous-tendent la régulation de l'activité cérébrale et comportementale pendant le cycle éveil-sommeil (Hassani, Lee, Henny et Jones, 2009; Jones, 2004). La stabilité du sommeil et les phénomènes de transition entre le sommeil et l'éveil sont donc reliés à la coordination de ces systèmes.

Le sommeil des somnambules, tout comme celui de dormeurs réguliers, est lié à l'action de neurotransmetteurs des systèmes gabaergique (Hoque et Chesson Jr, 2009; Juszczak, 2011; Juszczak et Swiergiel, 2005), cholinergique (Halasz, Kelemen et Szucs, 2013; Oliviero et al., 2007) et sérotoninergique (Barabas, Ferrari et Matthews, 1983; Juszczak et Swiergiel, 2005). Les résultats obtenus dans l'étude 2 de la présente thèse permettent de préciser le lien entre le somnambulisme et l'activité de ces neurotransmetteurs, particulièrement en ce qui a trait aux psychotropes qui affectent l'occurrence des épisodes. En effet, même si la neuromodulation n'a pas été directement mesurée dans le présent projet, il est possible d'émettre des hypothèses sur celle-ci en fonction de ce qui est connu sur la façon dont certains psychotropes affectent la perfusion cérébrale.

Tel que présenté dans l'introduction de la thèse, les neurotransmetteurs GABA, principaux inhibiteurs cérébraux, provoquent la diminution de la perfusion cérébrale qui est caractéristique du SLP. Nos résultats montrent que cette diminution de la perfusion cérébrale

est particulièrement marquée chez les somnambules, ce qui pourrait suggérer une activité gabaergique soutenue. Le somnambulisme ne serait donc pas simplement sous-tendu par une dysfonction au niveau des neurotransmetteurs GABA, tel qu'il a été proposé par différents auteurs (Hoque et Chesson Jr, 2009; Oliviero et al., 2007). La complexité du lien entre l'activité gabaergique et le somnambulisme est d'ailleurs appuyée par l'effet paradoxal qu'ont les benzodiazépines et le Zolpidem sur l'occurrence d'épisodes. En effet, alors que ces deux types de médication agissent principalement en augmentant la transmission des GABA, le premier sert de traitement (Schenck et Mahowald, 1996), alors que le deuxième provoque des épisodes chez certains dormeurs normaux (Hoque et Chesson Jr, 2009; Mendelson, 1994; Yang, Dollear et Muthukrishnan, 2005). Pourtant, ils ont tous les deux pour effet une augmentation de l'inhibition par les GABA et une diminution conséquente du FSCr (Donahue, Near, Blicher et Jezzard, 2010; Matthew et al., 1995). Ils ont également tous deux pour effet de favoriser la consolidation du SLP en accentuant ses caractéristiques (Faulhaber, Steiger, et Lancel, 1997; Finelli et al., 2000; Landolt et al., 2000). Là où ces deux psychotropes diffèrent, c'est au niveau de la spécificité de leur cible d'action : les benzodiazépines ont un effet plus généralisé que le Zolpidem, car ce dernier montre une affinité sélective pour les récepteurs de sous-type $\alpha 1$ (BZ1; Landolt et al., 2000). De plus, ils affectent différemment l'activité sérotoninergique : les benzodiazépines la diminuent (Bailey et Toth, 2004; Stein, Wise et Belluzzi, 1975; Wise, Berger et Stein, 1972), alors que le Zolpidem l'augmente (Trenque et al., 1997). Cette différence pourrait expliquer partiellement l'effet contraire de ces psychotropes sur le somnambulisme. Ceci est d'ailleurs appuyé par plusieurs études ayant suggéré un lien entre l'activité sérotoninergique et l'occurrence d'épisodes (Barabas et al., 1983; Cape et Jones, 1998; Espa, Dauvilliers, Ondze, Billiard et Besset, 2002; Juszczak et

Swiergiel, 2005). Nos résultats aident ainsi à préciser le lien entre les neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil et le somnambulisme en soulignant que l'apport des neurotransmetteurs GABA dans la physiopathologie du trouble pourrait être modulé par sa relation avec l'activité sérotoninergique. Cette hypothèse, préalablement proposée par Juszcak (2011), est appuyée par les présents résultats.

3.6 Le Zolpidem et le déclenchement d'épisodes de somnambulisme

Sur une note plus spéculative, les résultats de la présente thèse fournissent également des éléments de compréhension sur le lien entre le Zolpidem et le déclenchement d'épisodes de somnambulisme. Cette médication, utilisée pour le traitement de l'insomnie, peut provoquer des épisodes de somnambulisme chez des individus ne rapportant aucun historique médical de parasomnie (Hoque et Chesson Jr, 2009; Mendelson, 1994; Yang et al., 2005). Les mécanismes sous-tendant cet effet secondaire demeurent largement incompris. Les études s'étant intéressées à l'effet du Zolpidem sur le spectre de fréquence EEG et sur le FSCr en sommeil suggèrent que cette molécule affecte spécifiquement le NREM, n'ayant aucune conséquence sur les caractéristiques du sommeil REM (Landolt et al., 2000). De plus, lorsqu'il est investigué avec l'imagerie cérébrale, le sommeil NREM de dormeurs ayant ingéré cette médication montre une accentuation de certaines caractéristiques du SLP, notamment une diminution du FSCr dans l'insula et dans les ganglions de la base (Finelli et al., 2000). Ceci est consistant avec les résultats de l'étude 2, qui montrent notamment une diminution de la perfusion cérébrale en SLP dans l'insula chez les somnambules. La diminution de la perfusion cérébrale dans cette région pendant le SLP, point commun entre le somnambulisme et l'effet d'une médication provoquant des épisodes chez des dormeurs réguliers, procure donc des éléments de compréhension sur cet effet complexe et inusité du Zolpidem.

3.7 Les psychostimulants en tant que traitement pour le somnambulisme

En plus des liens proposés entre le Zolpidem et le somnambulisme, la présente thèse permet également d'émettre des hypothèses sur le lien entre cette parasomnie et l'effet de psychostimulants sur son occurrence. Le méthylphénidate, un psychostimulant commercialisé notamment sous les noms *Ritalin* et *Concerta*, est une médication dont l'usage principal est destiné aux enfants et adultes souffrant d'un trouble déficitaire de l'attention (TDA). Or, le méthylphénidate est également utilisé afin de traiter le somnambulisme. Bien que son efficacité sur l'occurrence d'épisodes ait été observée par les cliniciens œuvrant à la clinique du sommeil de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, les substrats neuroanatomiques de cet effet demeurent inconnus. Il est possible que le méthylphénidate puisse favoriser une meilleure stabilité du sommeil chez les somnambules, ce qui aurait pour conséquence d'empêcher la dissociation éveil-sommeil qui sous-tend l'occurrence des épisodes. Toutefois, cette hypothèse demeure spéculative, puisqu'aucune étude à ce jour ne s'est penchée sur le sujet.

Les résultats obtenus dans la présente thèse procurent des informations qui permettent d'émettre de nouvelles hypothèses concernant l'efficacité de cette médication auprès des somnambules. Notre étude en imagerie cérébrale a permis d'identifier des anomalies fonctionnelles cérébrales chez les somnambules pendant le SLP et l'éveil, notamment une diminution de la perfusion cérébrale dans les régions frontales, préfrontales et pariétales. Ces résultats sont congruents avec les patrons d'activation cérébrale liés au TDA, celui-ci étant associé à des atteintes fonctionnelles dans les régions frontales et préfrontales, ce qui se traduit par une diminution de la perfusion cérébrale dans ces régions (Giedd, Blumenthal, Molloy et Castellanos, 2001; Schneider, Retz, Coogan, Thome et Rösler, 2006) et par des dysfonctions

au niveau des circuits fronto-striato-thalamiques (Dickstein, Bannon, Castellanos et Milham, 2006; Giedd et al., 2001; Schneider et al., 2006). Les points communs observés au niveau des patrons d'activation cérébrale associés à ces deux conditions pourraient être liés à l'efficacité du methylphenidate sur celles-ci.

Les propriétés pharmacologiques du methylphenidate ont été bien documentées (Heal, Cheetham et Smith, 2009). Il a été démontré que celui-ci agit sur la transmission dopaminergique et noradrénergique, en augmentant la disponibilité de ces neurotransmetteurs dans l'espace synaptique (Arnsten, 2006). Plusieurs études se sont également intéressées à son impact sur les patrons d'activation cérébrale chez l'adulte et l'enfant lors du repos et lors de diverses tâches cognitives (Schworen, de Zeeuw et Durston, 2013). Bien que le portrait ne soit pas encore clairement documenté, l'effet du methylphenidate sur les régions frontales est souligné par plusieurs études, particulièrement au niveau des circuits frontaux-striato-pariétaux qui sont directement liés à la physiopathologie du TDA (Dickstein et al., 2006).

Chez un enfant au repos, le methylphenidate normalise les dysfonctions fronto-pariétales liées au TDA (An et al., 2013), notamment en augmentant le FSCr dans les gyri frontaux moyens et supérieurs (Lee et al., 2005), dont l'activité est anormalement réduite chez les enfants atteints. De plus, l'activité dans le gyrus frontal moyen a été associée à la réponse au methylphenidate chez les adultes. En effet, il a été montré que les adultes atteints de TDA ayant un niveau d'activation plus élevé dans cette région avant le traitement étaient moins susceptibles d'y répondre (Schweitzer et al., 2003).

Le methylphenidate module également les patrons d'activation des régions frontales lors de diverses tâches cognitives. À titre d'exemple, durant la simple vigilance, le

methylphenidate augmente le FSCr dans le cortex préfrontal d'enfants souffrant d'un TDA (Rubia et al., 2009). Lors de tâches cognitives, telles que des tâches de mémoire de travail, il augmente le FSCr dans le cortex frontal (Prehn-Kristensen et al., 2011), les circuits fronto-striataux (Epstein et al., 2007; Lee, Han, Lee et Choi, 2010; Rubia, Halari, Mohammad, Taylor et Brammer, 2011), fronto-pariétaux (Wong et Stevens, 2012) et dans les régions pariétales (Rubia, Halari, Cubillo et al., 2011). Malgré la consistance de ces résultats, certaines études montrent des résultats contradictoires (Schweren et al., 2013), tels qu'une diminution du FSCr lié à une tâche de mémoire spatiale dans les aires préfrontales et postérieures-pariétales (Mehta et al., 2000). Il est finalement à noter que le methylphenidate, en plus de ses effets sur la perfusion cérébrale, a également pour effet de normaliser la connectivité fonctionnelle cérébrale durant diverses tâches cognitives, ainsi qu'au repos (Rubia et al., 2009; Schweren et al., 2013).

En somme, l'action régulatrice de la perfusion cérébrale dans les régions frontales et pariétales pourrait expliquer au moins partiellement l'effet de cette médication sur l'occurrence d'épisodes de somnambulisme.

3.8 Somnambulisme et rêve lucide

Dans un autre ordre d'idées, la littérature sur le SP, caractérisé par les phénomènes oniriques, procure des éléments de compréhension pertinents pour l'interprétation des résultats obtenus dans les deux études ci-présentes. En effet, les corrélats cérébraux du rêve et des phénomènes de rêve lucide permettent de documenter l'implication des régions frontales dans les manifestations de processus cérébraux liés à l'éveil pendant le sommeil.

Contrairement au SLP, associé à une diminution importante de la perfusion cérébrale, le sommeil REM est caractérisé par une perfusion cérébrale aussi élevée qu'à l'éveil, bien que distribuée différemment. En effet, lorsque comparé à l'éveil, le sommeil REM entraîne une diminution du FSCr dans le DLPFC et le precuneus et une augmentation de celui-ci dans les régions limbiques et paralimbiques (Braun et al., 1997; Maquet, Péters, Aerts et Delfiore, 1996). La diminution du FSCr dans les régions frontales a été mise en lien avec les caractéristiques du rêve, notamment la bizarrerie et l'incohérence des contenus, la conscience de soi altérée et l'absence de distance par rapport à l'expérience du rêveur (le rêveur ne sait pas qu'il rêve). En effet, l'implication du cortex frontal dans le traitement de l'information et les fonctions cognitives supérieures a été largement documentée, notamment au niveau de l'image de soi (Keenan, Wheeler, Gallup et Pascual-Leone, 2000; Vogele, Kurthen, Falkai et Maier, 1999), de la métacognition (Courtney, Petit, Haxby et Ungerleider, 1998; Schmitz, Kawahara-Baccus et Johnson, 2004) et de la prise de décisions (Krawczyk, 2002; Sanfey, Rilling, Aronson, Nystrom et Cohen, 2003). D'ailleurs, la diminution du FSCr dans ces régions a été liée à l'altération de la conscience qui caractérise le rêve, mais également des phénomènes tels que la méditation, l'hypnose, la rêverie et l'effet de l'exercice physique et de certaines drogues (Dietrich, 2003). La réduction du FSCr dans les régions frontales et préfrontales entraîne donc une diminution du jugement et de la conscience, ce qui crée un contexte favorable aux contenus oniriques (Maquet, 2000).

Le rêve lucide est un phénomène relativement répandu (Schredl et Erlacher, 2011; Stepansky et al., 1998) durant lequel le rêveur est conscient de son état (c.-a-d. qu'il est en train de rêver) et peut, dans certains cas, contrôler divers aspects du rêve (LaBerge et Rheingold, 1990). Étant donné l'implication des régions préfrontales dans la perception

consciente (Lau et Passingham, 2006), un élément central dans le rêve lucide, plusieurs études se sont intéressées au lien entre ce phénomène et l'activité de régions telles que le DLPFC. Comme ce qui diffère essentiellement entre les rêveurs lucides et non-lucides est leur capacité à être conscient de leur état, il a été proposé que la réactivation du DLPFC sous-tende les manifestations du rêve lucide (Hobson, Pace-Schott et Stickgold, 2000). Cette hypothèse a été appuyée par des études en imagerie cérébrale qui montrent que l'activation de régions préfrontales (Dresler et al., 2012; Filevich, Dresler, Brick et Kühn, 2015; Stumbrys, Erlacher et Schredl, 2013) et pariétales (lobules pariétaux inférieurs et supérieurs, precuneus; Dresler et al., 2012) distinguent l'activité cérébrale des rêveurs lucides, lorsque comparés aux rêveurs non lucides.

Ces données procurent une perspective nouvelle pour la compréhension des résultats obtenus dans l'étude 2, qui montrent une diminution du FSCr dans les aires préfrontales pendant le SLP, notamment dans le DLPFC. En effet, le rêve lucide et le somnambulisme se ressemblent en ce sens que chacun constitue un phénomène qui affecte la conscience pendant le sommeil. Dans le cas du rêve lucide, il s'agit d'une conscience plus élevée que durant le rêve non-lucide, alors que dans le cas du somnambulisme, il s'agit d'une conscience faible et altérée malgré la présence de comportements moteurs parfois complexes. Dans les deux cas, plusieurs auteurs ont suggéré une implication des régions préfrontales pour en expliquer les manifestations, considérant l'implication de ces régions dans les fonctions cognitives supérieures. Il est donc pertinent de constater que la présente thèse mette en lien le somnambulisme avec une diminution du FSCr dans le DLPFC, alors que le rêve lucide, à l'opposé en termes de manifestations de la conscience, montre des patrons d'activation contraires.

De la même façon que le somnambulisme est sous-tendu par la coexistence entre un état d'éveil et de SLP, le rêve lucide peut être conceptualisé comme un état de coexistence entre un état d'éveil et le sommeil REM. Dans les deux cas, certaines capacités cognitives habituellement absentes en sommeil se manifestent chez un individu qui présente pourtant toutes les caractéristiques propres au sommeil. Ainsi, la lucidité pendant les rêves s'installe lorsque les régions fronto-temporales montrent des patrons d'activation propres à l'éveil, c.-à-d. une activation en haute fréquence (40Hz), alors que les régions occipito-pariétales conservent les patrons EEG caractéristiques du SP (Dresler et al., 2012; Voss, Holzmann, Tuin et Hobson, 2009). Ces observations sont conformes avec la littérature sur la bande de fréquence gamma (25-100 Hz), qui souligne son apport dans les fonctions cognitives supérieures (Fries, Nikolić et Singer, 2007; Paul et al., 2005). Le lien entre une activation en haute fréquence et le rêve lucide a d'ailleurs été suggéré dans une étude qui montre qu'une stimulation électrique en haute fréquence, de 25 Hz ou de 40 Hz, appliquée dans les aires frontales, produit une augmentation subjective de la lucidité pendant le rêve de rêveurs lucides entraînés (Voss et al., 2014). Cette coexistence entre des processus liés à éveil avec d'autres propres au SP chez les rêveurs lucides se manifeste également au niveau des patrons de cohérence en EEG. Alors que l'éveil se caractérise par une forte cohérence dans les bandes de fréquence élevée, cette dernière est normalement basse pendant le SP. En effet, lors du SP régulier, une atténuation importante de l'activation et de la cohérence dans la bande de fréquence gamma est observée, particulièrement dans les régions frontales (Castro, Falconi, Chase et Torterolo, 2013; Voss et al., 2009), ce qui a d'ailleurs été associé à la réduction des fonctions exécutives et du traitement de l'information (Desmedt et Tomberg, 1994). Or, pendant le rêve lucide, une augmentation de la cohérence en gamma est observable,

particulièrement sur de longs réseaux reliant les régions antérieures et postérieures du cerveau (Voss et Hobson, 2015). Ces données sur le rêve lucide sont tout à fait consistantes avec les évidences les plus récentes concernant le somnambulisme. Ces dernières montrent que les épisodes de somnambulisme, tout comme la période précédant leur déclenchement, se caractérisent par une coexistence entre de l'activité en basse fréquence, typique du sommeil, et de l'activité en haute fréquence, caractéristique de l'éveil (Januszko et al., 2015; Terzaghi et al., 2009). De plus, les réseaux de cohérence observés chez les rêveurs lucides sont congruents avec les résultats de l'étude 1, qui montrent que les épisodes de somnambulisme sont précédés par une augmentation de la connectivité fonctionnelle cérébrale en haute fréquence sur de longs réseaux antéro-postérieurs.

En résumé, la littérature sur le SP, et plus précisément sur le rêve lucide, amène un autre niveau d'appui aux résultats de la présente thèse en soulignant le rôle des régions préfrontales dans les phénomènes de coexistence entre le sommeil et l'éveil que sont le somnambulisme et le rêve lucide. En utilisant l'imagerie cérébrale et les analyses de connectivité fonctionnelle en EEG, force est de constater que des liens importants existent entre ces deux phénomènes, qui sont tous deux sous-tendus par des patrons d'activation cérébrale spécifiques dans les régions préfrontales et par de long réseaux de connectivité en haute fréquence reliant les régions antérieures et postérieures.

Il est d'ailleurs à noter que le lien entre l'âge et la prévalence des rêves lucides a intéressé plusieurs chercheurs (Blackmore, 1984; Schredl et Erlacher, 2004, 2011). Le rêve lucide, tout comme le somnambulisme, est fréquent chez les enfants puis diminue vers l'âge de 16 ans (Voss, Frenzel, Koppehele-Gossel et Hobson, 2012). Dans le cas du rêve lucide, il a

été proposé que la forte prévalence pendant l'enfance puisse être reliée à la maturation cérébrale (Voss et Hobson, 2015). En effet, l'immaturation du cortex frontal, caractéristique des enfants et des adolescents, pourrait expliquer l'occurrence d'activation atypique de celui-ci pendant le sommeil, ce qui a été lié au rêve lucide. Il a également été proposé que la prévalence élevée du somnambulisme chez les enfants puisse être liée au processus de maturation des régions frontales (Oliviero et al., 2007). À la lumière des liens ci-proposés entre le somnambulisme et le rêve lucide, il est particulièrement pertinent de constater cette similitude sur le plan neuro-développemental.

4 Limites et pistes de recherche futures

4.1 Limites

Cette thèse se distingue par son caractère novateur et par l'utilisation d'outils d'analyse de données à la fine pointe de la technologie. En effet, avant le présent projet, les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale n'avaient jamais encore été utilisées pour documenter le somnambulisme. De plus, le sommeil des somnambules n'avait jamais encore été investigué avec l'imagerie cérébrale, et ce, malgré la pertinence de ce type d'outils pour documenter la physiopathologie de cette parasomnie. L'apport des présents résultats à l'état des connaissances actuelles est donc significatif. Néanmoins, il importe de souligner différentes limites afin de nuancer leur portée et bien les situer par rapport aux pistes de recherche qui resteront à explorer.

Difficulté à établir la spécificité des résultats obtenus en connectivité fonctionnelle cérébrale

L'étude 1 a permis d'identifier des patrons de connectivité fonctionnelle cérébrale caractérisant la période précédant immédiatement le déclenchement d'un épisode de somnambulisme. Or, il est impossible de conclure que ceux-ci sont spécifiques aux épisodes, ou même spécifiques aux somnambules. Bien que les changements en puissance spectrale précédant les épisodes aient été spécifiquement associés à ceux-ci, n'étant pas présents avant un micro-éveil (Perrault et al., 2014), la spécificité de nos observations en connectivité fonctionnelle cérébrale reste à déterminer. Il serait par exemple pertinent de comparer ces changements précédant l'épisode avec ceux précédant un micro-éveil. De la même façon, il serait primordial d'étudier dans quelle mesure ces observations sont spécifiques ou non à la population des somnambules, en les comparant avec les patrons de connectivité observés chez des dormeurs réguliers. Ceci permettrait de mieux documenter le lien entre cette observation et la physiopathologie de cette parasomnie.

Absence de condition contrôle pour le projet en imagerie cérébrale

Dans l'étude en imagerie cérébrale, il n'a pas été possible d'inclure des conditions d'enregistrement en SLP et à l'éveil sans période de privation de sommeil préalable. Plusieurs facteurs techniques ont contribué à cette limite méthodologique. D'abord, les délais de livraison et la durée de vie du radiotracer ont fait en sorte qu'il aurait été impossible de procéder aux injections en début de nuit. Pour cette raison, la condition en SLP devait absolument avoir lieu en matinée et c'est ainsi que la privation de sommeil a été ajoutée au protocole. Il est également à noter que le nombre d'injections de radiotraceurs pour des fins de recherche est limité, afin de contrôler les risques de santé et permettre aux participants

d'obtenir ce type de tests pour des raisons médicales, si nécessaire. Il n'a donc pas non plus été possible d'inclure une condition d'enregistrement à l'éveil, sans privation de sommeil. La limite que constitue l'absence de condition contrôle (sans privation de sommeil) fait en sorte qu'il est impossible de se prononcer définitivement sur l'équivalence préalable des groupes. De plus, celle-ci limite la possibilité d'attribuer les résultats à la privation de sommeil. Bien qu'il soit admis que la privation de sommeil provoque une augmentation de la fréquence et de la complexité des épisodes de somnambulisme, il n'est pas possible de statuer sur le lien entre les anomalies cérébrales observées et la plus grande vulnérabilité à la privation de sommeil de cette population. Évidemment, en réponse à cette limite, il serait pertinent d'investiguer, dans un projet futur, le SLP de somnambules avant et après privation de sommeil, afin de documenter précisément comment la privation de sommeil affecte les patrons d'activité cérébrale chez cette population.

Vers une réplique des résultats antérieurs en imagerie cérébrale

En lien avec cette limite, il importe de discuter la façon dont nos résultats en imagerie cérébrale se positionnent au sein de la littérature. En effet, ceux-ci ne répliquent que partiellement les résultats des deux autres études publiées s'étant intéressées aux patrons de perfusion cérébrale chez les somnambules. D'abord, il a été observé que les régions hypoperfusées chez les somnambules à l'éveil et en SLP recourent majoritairement les régions hypoperfusées pendant un épisode, tel que rapporté par l'équipe de Bassetti et al. (2000). Par contre, nos résultats à l'éveil ne répliquent pas les résultats plus récents de Dang-Vu et al. (2015). Ceux-ci montrent qu'alors que les groupes ne diffèrent pas avant privation de sommeil, cette dernière révèle une diminution bilatérale de la perfusion dans le cortex inférieur temporal, région qui n'est pas ressortie dans notre étude 2. À la suite de ces résultats,

les auteurs ont conclu que la privation de sommeil a pour effet spécifique, en plus de son impact sur la fréquence et la complexité des épisodes, de révéler des différences de perfusion cérébrale chez cette population.

N'ayant pas de condition contrôle (sans privation de sommeil) dans notre étude, il est important de demeurer prudent quant à l'interprétation des résultats. En effet, ce constat réitère l'impossibilité de distinguer l'effet de la privation des différences de perfusion cérébrale qui seraient strictement issues de différences entre les groupes.

Avant la publication de l'article de Dang-Vu et al. (2015), des analyses préliminaires, appliquées sur 8 somnambules et 9 contrôles plutôt que 10 somnambules et 12 contrôles dans l'article original, et avec un seuil statistique plus libéral, ont été présentées (Dang-Vu et al., 2012). Il est particulièrement intéressant de constater que les résultats de ces analyses préliminaires sont cohérents avec les résultats obtenus dans notre étude, tout comme avec ceux de Bassetti et al. (2000). En effet, ils montrent une diminution de la perfusion chez les somnambules pour la condition contrôle (sans privation de sommeil) dans de larges régions frontales (cortex frontopolaires, gyri frontaux moyens et supérieurs), temporales (gyri temporaux supérieurs et inférieurs) et dans le gyrus angulaire ($p < .01$). Suivant la privation de sommeil, des résultats similaires ont été trouvés, avec une diminution additionnelle du FSCr dans le gyrus fusiforme et les structures limbiques (hippocampe; $p < .01$).

Ces résultats ont plusieurs implications pour l'interprétation de ceux obtenus dans notre étude 2. D'abord, le chevauchement des régions montrant une diminution du FSCr chez les somnambules permet d'avoir confiance en nos observations, qui répliquent alors des résultats antérieurs auprès d'un échantillon différent. De plus, comme les analyses préliminaires de

Dang-Vu et al. suggèrent que les anomalies observées ne sont pas spécifiquement conséquentes à la privation de sommeil, elles permettent d'émettre l'hypothèse selon laquelle les anomalies fonctionnelles cérébrales identifiées sont caractéristiques de cette parasomnie et ne représentent pas seulement une réaction anormale à la privation de sommeil. À la lumière de ces éléments, la pertinence de la réplication de ces résultats s'impose d'elle-même. En effet, il apparaît primordial de mieux documenter l'effet spécifique de la privation de sommeil sur les différences de perfusion observées en sommeil et à l'éveil, particulièrement à la lumière des travaux de Dang-Vu et al., qui ne permettent pas à ce jour de se prononcer définitivement par rapport au rôle de celle-ci dans les différences de groupe observées.

Les limites du *resting-state wakefulness* en tant que condition contrôle

Dans l'étude en imagerie cérébrale, la condition d'enregistrement pendant l'éveil en était une d'éveil calme, durant laquelle le participant devait rester étendu, sans autre consigne précise. Cette condition, bien que largement utilisée dans la littérature s'intéressant aux niveaux d'éveil et aux états de conscience, n'est pas une condition bien contrôlée, puisque les participants peuvent à ce moment se retrouver dans divers états mentaux tels que l'anxiété, l'ennui ou la rêverie (Maquet, 2000). Il importe également de souligner que les participants avaient aussi pour instruction de garder les yeux ouverts afin d'éviter qu'ils ne s'endorment, étant donné la forte pression homéostatique pour le sommeil qu'entraîne la privation de sommeil. Malheureusement, cette consigne pourrait avoir eu pour conséquence une variation de l'activité cérébrale en lien avec une activité visuelle non contrôlée. Il importe de considérer cette limite dans l'interprétation de nos résultats, puisque des différences individuelles à ce niveau pourraient avoir contribué aux différences de groupe rapportées.

4.2 Pistes de recherche futures

En réponse aux limites soulignées et en fonction des questions étant restées sans réponse à l'issue du présent projet, différentes pistes de recherches futures sont suggérées.

Étude de la cohérence au niveau des sources

Plusieurs études ont noté des différences au niveau de la puissance spectrale chez les somnambules, particulièrement dans la période précédant le déclenchement d'épisodes. Les résultats présentés dans le présent projet suggèrent qu'en plus des différences documentées au niveau de la puissance spectrale, le somnambulisme est caractérisé par des différences au niveau des patrons de connectivité fonctionnelle cérébrale avant les épisodes, ainsi qu'au niveau de la perfusion cérébrale en SLP et à l'éveil. Bien que plusieurs hypothèses puissent être formulées quant au lien entre ces observations, celles-ci demeurent spéculatives à ce point-ci. En effet, la complémentarité de ces méthodes fait en sorte qu'elles ne peuvent être comparées directement, chacune reflétant un certain aspect du fonctionnement cérébral. La connectivité fonctionnelle en EEG, telle que mesurée dans l'étude 1, profite d'une excellente résolution temporelle, mais ne peut capter avec précision la cohérence au niveau des sources (Darvas, Pantazis, Kucukaltun-Yildirim et Leahy, 2004; Sakkalis, 2011). À l'inverse, dans l'étude 2, la TEMP a permis d'identifier des anomalies fonctionnelles dans plusieurs régions cérébrales chez les somnambules, mais sans pouvoir relier ces anomalies à des conséquences au niveau des réseaux de connectivité et de transmission de l'information.

Afin de pallier cette lacune et d'enrichir la littérature sur le somnambulisme, il serait pertinent d'élaborer des projets permettant de mettre en lien les différentes évidences qui ont été cumulées. Pour ce faire, il y aurait des avantages à étudier la cohérence du signal BOLD en

très basse fréquence avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), puisqu'il a été démontré celle-ci est corrélée avec les modulations de l'activité EEG (De Luca, Beckmann, De Stefano, Matthews et Smith, 2006; Goldman, Stern, Engel et Cohen, 2002; Laufs et al., 2003; Leopold, Murayama et Logothetis, 2003; Moosmann et al., 2003). Toutefois, le fMRI, tout comme la TEMP, ne profite que d'une faible résolution temporelle, autour de 1s, ce qui rend difficile l'étude de la connectivité (Darvas et al., 2004).

La magnétoencéphalographie (MEG) pourrait pallier cette faiblesse méthodologique. En effet, tout comme l'EEG, celle-ci profite d'une résolution temporelle précise (quelques millisecondes). De plus, grâce aux principes électromagnétiques et à son fonctionnement, la MEG est moins affectée par les problèmes de conductivité du crâne et son impact sur la localisation des sources (Darvas et al., 2004; Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila et Lounasmaa, 1993). Ceci fait de la MEG un outil de choix pour étudier la cohérence au niveau des sources, puisqu'elle profite de bonnes résolutions spatiale et temporelle. Il serait donc particulièrement indiqué de l'utiliser auprès des somnambules, malgré les défis techniques qui y sont associés : difficulté à dormir dans la MEG et risques associés à l'occurrence d'épisodes pendant un enregistrement.

Il importe finalement de souligner qu'il n'existe pas de méthode optimale pour investiguer l'activité cérébrale, chacune comportant ses avantages et ses inconvénients. Plusieurs auteurs insistent d'ailleurs sur l'importance de combiner simultanément des techniques offrant une excellente résolution spatiale (TEMP, PET, IRMf) avec des techniques fournissant une excellente résolution temporelle (MEG, EEG), afin d'investiguer avec le plus

de précision possible l'évolution temporelle et dynamique des patrons de connectivité qui sont associés à différentes pathologies (Dale et al., 2000; Darvas et al., 2004; Sakkalis, 2011)

Utilisation de méthodes d'apprentissage statistique

L'apprentissage statistique est un champ d'étude interdisciplinaire travaillant à la création d'algorithmes permettant à un système d'évoluer et d'adapter ses analyses par un processus systématique, afin de répondre à des demandes complexes (Piñero et al., 2004). Ces méthodes sont de plus en plus utilisées en science et dans une multitude de domaines où un grand nombre de données peut être cumulé. Les machines à vecteurs de support sont d'ailleurs récemment devenues une approche populaire pour résoudre des problèmes de discrimination ou de régression de données. Dans le domaine du sommeil, ce type d'analyse s'est avéré très utile pour développer des systèmes de classification automatique des stades de sommeil, basés sur des données EEG (Chapotot et Becq, 2010; Gudmundsson, Runarsson et Sigurdsson, 2005; Lajnef et al., 2015; Piñero et al., 2004) ou même sur des données d'imagerie (IRMf; Tagliazucchi et al., 2012). L'avantage de ce type d'outils réside dans sa capacité à améliorer la standardisation et la vitesse d'analyse des enregistrements polysomnographiques, tout en minimisant les erreurs et la variabilité inter-juge qui y sont associées (Lajnef et al., 2015). Les données les plus récentes indiquent d'ailleurs que les systèmes de classification automatique des stades de sommeil ont atteint des performances comparables au jugement d'experts, se situant entre 81 et 88% d'exactitude (Chapotot et Becq, 2010; Gudmundsson et al., 2005; Lajnef et al., 2015).

L'apprentissage statistique, grâce à ses capacités de classification et de discrimination, est aussi très utile pour l'étude de diverses pathologies, puisqu'il permet de documenter leurs

caractéristiques physiopathologiques dans un but descriptif et diagnostique. Des chercheurs se sont notamment intéressés à l'étude de l'épilepsie (Shoeb, Kharbouch, Soegaard, Schachter et Guttag, 2011) et de l'apnée du sommeil (Khandoker, Palaniswami et Karmakar, 2009; Xie et Minn, 2012). À l'aide de l'apprentissage statistique, ceux-ci ont dégagé des caractéristiques permettant de discriminer les épisodes épileptiques et apnéiques, pour ensuite développer des outils de détection précis et efficaces.

Les épisodes de somnambulisme partagent plusieurs caractéristiques avec les crises épileptiques et les épisodes apnéiques, notamment leur survenue soudaine et leur caractère transitoire. Qui plus est, il est avantageux d'utiliser l'apprentissage statistique sur des données EEG, car celles-ci se composent de plusieurs classes d'activité et de phénomènes dont les caractéristiques peuvent se superposer (Shoeb et al., 2011). Malgré les avantages ci-énumérés et les précédents notés dans d'autres domaines de recherche, ce type d'analyse n'a jamais encore été utilisé pour étudier le somnambulisme. Il serait donc pertinent de développer un projet ayant pour objectif de dégager les composantes des épisodes, lorsque comparés à des micro-éveils et, plus généralement, les composantes du sommeil des somnambules, lorsque comparé au sommeil de dormeurs réguliers. Ceci permettrait d'améliorer la détection d'épisodes et les procédures diagnostiques, qui sont encore à ce jour largement basées sur l'histoire clinique du patient.

Exploration des performances cognitives des somnambules

Plusieurs études en neuroimagerie ont montré que la privation de sommeil provoque une diminution de la perfusion cérébrale dans les aires préfrontales, ce qui a été associé à une détérioration conséquente des performances cognitives (Drummond et al., 1999; Goel, Rao,

Durmer et Dinges, 2009; Muzur et al., 2002; Thomas et al., 2000). Il a également été suggéré que des facteurs individuels puissent expliquer une grande partie de la variabilité de la réponse à la privation de sommeil, tant au niveau cérébral qu'au niveau des conséquences sur le fonctionnement cognitif (Goel et al., 2009).

Les résultats obtenus en imagerie suggèrent que l'effet de la privation de sommeil sur le FSCr des régions préfrontales est plus prononcé chez les somnambules, et ce, pendant le SLP et à l'éveil. Il serait ainsi particulièrement intéressant d'évaluer la présence de répercussions sur leurs performances cognitives. La stimulation magnétique transcrânienne a déjà montré des anomalies fonctionnelles à l'éveil chez cette population (Oliviero et al., 2007). De plus, une étude récente a montré que la privation de sommeil entraîne une diminution marquée des fonctions d'inhibition chez les somnambules, lorsque comparés à un groupe contrôle (Labelle et al., 2015). La vulnérabilité de cette population à la privation de sommeil est donc associée à des conséquences au niveau des patrons d'activation cérébrale et du fonctionnement cognitif. Dans cette optique, il serait pertinent de mettre en lien ces observations en investiguant simultanément l'effet de la privation de sommeil sur la perfusion cérébrale et sur le fonctionnement cognitif. Ceci serait d'autant plus pertinent considérant que la somnolence diurne, qui est bien documentée chez les somnambules (Desautels et al., 2013; Montplaisir et al., 2011; Zadra et al., 2013), peut elle aussi causer une détérioration des performances cognitives.

5 Contributions originales de la thèse

La présente thèse enrichit la compréhension actuelle de la physiopathologie du somnambulisme, notamment en documentant la façon dont cette parasomnie s'inscrit au sein

des plus récentes théories sur le sommeil en tant que phénomène local. Bien que le somnambulisme ait été historiquement décrit comme un état de coexistence entre le sommeil et l'éveil, ce n'est que relativement récemment que l'étude de l'activité cérébrale pendant les épisodes a fourni des appuis à celle-ci. Cette thèse permet elle aussi de documenter significativement cette hypothèse en montrant comment cette coexistence se manifeste et se répercute à l'extérieur des épisodes eux-mêmes : dans la période précédant leur déclenchement, lors du SLP de récupération, de même que pendant l'éveil suivant une privation de sommeil.

L'étude 1 a été plus précisément la première à utiliser des analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale pour investiguer le tracé EEG au cours du sommeil d'un groupe de somnambules. Cette étude a fourni des informations complémentaires afin de mieux comprendre les changements cérébraux précédant le déclenchement d'épisodes. En effet, les changements de connectivité fonctionnelle cérébrale précédant les épisodes suggèrent que des patrons de connectivité associés à l'éveil précéderaient toute manifestation comportementale des épisodes. Cette observation a permis de faire le lien entre l'observation de changements en puissance spectrale avant les épisodes et les articles ayant documenté une coexistence entre l'éveil et le sommeil pendant ceux-ci, en montrant de quelle façon cette coexistence s'installe avant même les manifestations comportementales des épisodes.

L'étude 2, quant à elle, a été la toute première à investiguer les patrons de perfusion cérébrale pendant le SLP d'un groupe de somnambules. Cette étude s'inscrit pertinemment dans la littérature actuelle, en montrant que les patrons de diminution de perfusion cérébrale régionale qui ont été documentés pendant un épisode, ainsi qu'à l'éveil, caractérisent également le SLP des somnambules. De plus, cette étude montre que les anomalies

fonctionnelles cérébrales identifiées chez les somnambules sont consistantes avec les manifestations des épisodes, étant donné l'implication des régions identifiées dans la vigilance, la conscience de soi et la perception de la douleur, toutes affectées pendant les épisodes. Finalement, les anomalies fonctionnelles cérébrales identifiées à l'éveil fournissent un éclairage nouveau sur les dysfonctions fonctionnelles et cognitives diurnes qui ont été documentées chez cette population.

Dans l'ensemble, cette thèse se distingue par l'utilisation d'outils d'analyse novateurs qui, en plus de fournir des éléments de compréhension sur le somnambulisme, permettent de faire des liens entre plusieurs observations rapportées de part et d'autre dans la littérature clinique et scientifique. Cette thèse réitère l'importance de formuler une compréhension de la physiopathologie du somnambulisme qui prenne en considération la façon dont ce trouble se manifeste en dehors des épisodes comportementaux. Elle souligne également que cette parasomnie représente une manifestation pathologique du sommeil local et constitue donc une fenêtre de compréhension intéressante sur le sommeil normal et les processus qui le soutiennent.

BIBLIOGRAPHIE

Références

- Achermann, P. et Borbely, A. A. (1997). Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 81(1), 213-222.
- Achermann, P. et Borbely, A. A. (1998a). Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 85(4), 1195-1208.
- Achermann, P. et Borbely, A. A. (1998b). Temporal evolution of coherence and power in the human sleep electroencephalogram. *Journal of Sleep Research*, 7(S1), 36-41.
- Achermann, P., Finelli, L. A. et Borbely, A. A. (2001). Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Research*, 913(2), 220-223.
- American Academy of Sleep Medicine (2014). ICSD-III : *International classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual* (3^e éd.), Darien , IL : American Academy of Sleep Medicine.
- An, L., Cao, X. H., Cao, Q. J., Sun, L., Yang, L., Zou, Q. H., . . . Wang, Y. F. (2013). Methylphenidate normalizes resting-state brain dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1287-1295. doi: 10.1038/npp.2013.27
- Arnsten, A. F. (2006). Stimulants : Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2376-2383. doi: 10.1038/sj.npp.1301164
- Bailey, S. J. et Toth, M. (2004). Variability in the benzodiazepine response of serotonin 5-HT_{1A} receptor null mice displaying anxiety-like phenotype : evidence for genetic modifiers in the 5-HT-mediated regulation of GABA(A) receptors. *Journal of Neuroscience*, 24(28), 6343-6351. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0563-04.2004
- Balkin, T. J., Rupp, T., Picchioni, D. et Wesensten, N. J. (2008). Sleep loss and sleepiness : current issues. *Chest*, 134(3), 653-660.
- Barabas, G., Ferrari, M. et Matthews, W. S. (1983). Childhood migraine and somnambulism. *Neurology*, 33(7), 948-949.
- Bassetti, C. (2009). Sleepwalking (Somnambulism) : Dissociation Between "Body Sleep" and "Mind Sleep". Dans S. Laureys et G. Tononi (dir.), *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology* (1^{ère} éd., p. 108-117) Londres: Academic Press.

- Bassetti, C., Vella, S., Donati, F., Wielepp, P. et Weder, B. (2000). SPECT during sleepwalking. *The Lancet*, 356(9228), 484-485. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02561-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02561-7)
- Berger, H. (1929). Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87(1), 527-570.
- Blackmore, S. J. (1984). A postal survey of OBEs and other experiences. *Journal of the Society for Psychical Research*, 52(796), 225-244.
- Blatt, I., Peled, R., Gadoth, N. et Lavie, P. (1991). The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 407-412.
- Bocca, M. L. et Denise, P. (2006). Total sleep deprivation effect on disengagement of spatial attention as assessed by saccadic eye movements. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 894-899. doi: 10.1016/j.clinph.2006.01.003
- Boly, M., Perlberg, V., Marrelec, G., Schabus, M., Laureys, S., Doyon, J., . . . Benali, H. (2012). Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(15), 5856-5861. doi: 10.1073/pnas.1111133109
- Borbely, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Borbely, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. et Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation : effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(5), 483-495.
- Borbely, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. et Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation : a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143. doi: 10.1111/jsr.12371
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., . . . Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain*, 120(7), 1173-1197.

- Broughton, R. J. (1968). Sleep Disorders : Disorders of Arousal? : Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep.". *Science*, 159(3819), 1070-1078. doi: 10.1126/science.159.3819.1070
- Cajochen, C., Foy, R. et Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2(3), 65-69.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Salas, R. M. et Dominguez-Marin, E. (2002). Effects of prolonged waking-auditory stimulation on electroencephalogram synchronization and cortical coherence during subsequent slow-wave sleep. *Journal of Neuroscience*, 22(11), 4702-4708.
- Cape, E. G. et Jones, B. E. (1998). Differential modulation of high-frequency gamma-electroencephalogram activity and sleep-wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2653-2666.
- Carpentier, N., O'Reilly, C., Poirier, G., Paquet, J., Carrier, J., Zadra, A. et Desautels, A. (2016). *Sleep spindle is a consistent trait discriminating sleepwalkers from controls*. Document inédit.
- Carskadon, M. A. et Dement, W. C. (2005). Normal human sleep : an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 4, 13-23.
- Cartwright, R. (2004). Sleepwalking violence : a sleep disorder, a legal dilemma, and a psychological challenge. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1149-1158.
- Castelnovo, A., Riedner, B. A., Smith, R. F., Tononi, G., Boly, M. et Benca, R. M. (2016). Scalp and Source Power Topography in Sleepwalking and Sleep Terrors : A High-Density EEG Study. *Sleep*, 39(10), 1815-1825. doi: 10.5665/sleep.6162
- Castro, S., Falconi, A., Chase, M. H. et Torterolo, P. (2013). Coherent neocortical 40-Hz oscillations are not present during REM sleep. *European Journal of Neuroscience*, 37(8), 1330-1339.
- Celesia, G. G. et Jasper, H. H. (1966). Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation. *Neurology*, 16(11), 1053-1063.

- Chapotot, F. et Becq, G. (2010). Automated sleep-wake staging combining robust feature extraction, artificial neural network classification, and flexible decision rules. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 24(5), 409-423.
- Cistaro, A., Valentini, M. C., Chio, A., Nobili, F., Calvo, A., Moglia, C., . . . Pagani, M. (2012). Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis : a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(2), 251-259. doi: 10.1007/s00259-011-1979-6
- Cooray, G. K., Hyllienmark, L. et Brismar, T. (2011). Decreased cortical connectivity and information flow in type 1 diabetes. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 1943-1950. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.007
- Cottone, L. A., Adamo, D. et Squires, N. K. (2004). The effect of unilateral somatosensory stimulation on hemispheric asymmetries during slow wave sleep. *Sleep*, 27(1), 63-68.
- Courtney, S. M., Petit, L., Haxby, J. V. et Ungerleider, L. G. (1998). The role of prefrontal cortex in working memory : examining the contents of consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1819-1828. doi: 10.1098/rstb.1998.0334
- Crick, F. et Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, 304(5922), 111-114.
- Curcio, G., Ferrara, M. et De Gennaro, L. (2006). Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Medicine Reviews*, 10(5), 323-337. doi: 10.1016/j.smrv.2005.11.001
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D. et Halgren, E. (2000). Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, 26(1), 55-67.
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Laureys, S., Degueldre, C., Perrin, F., Phillips, C., . . . Peigneux, P. (2005). Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. *Neuroimage*, 28(1), 14-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.028
- Dang-Vu, T. T., Labelle, M., Petit, D., Soucy, J., Zadra, A. et Montplaisir, J. (2012). Functional neuroimaging of sleepwalking. *Sleep*, 35, A252.

- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., . . . Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(39), 15160-15165. doi: 10.1073/pnas.0801819105
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M. et Maquet, P. (2010). Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, *33*(12), 1589-1603.
- Dang-Vu, T. T., Zadra, A., Labelle, M. A., Petit, D., Soucy, J. P. et Montplaisir, J. (2015). Sleep deprivation reveals altered brain perfusion patterns in somnambulism. *PLoS One*, *10*(8), e0133474.
- Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun-Yildirim, E. et Leahy, R. M. (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG : methods and validation. *Neuroimage*, *23*(S1), S289-S299. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.014
- De Gennaro, L. et Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, *7*(5), 423-440.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G. et Cristiani, R. (2001). Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clinical Neurophysiology*, *112*(10), 1901-1911.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G. et Bertini, M. (2005). An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage*, *26*(1), 114-122. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.020
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M. et Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, *29*(4), 1359-1367. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035
- Dement, W. et Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *9*(4), 673-690.

- Desautels, A., Zadra, A., Labelle, M. A., Dauvilliers, Y., Petit, D. et Montplaisir, J. (2013). Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Medicine*, 14(11), 1187-1191. doi: 10.1016/j.sleep.2013.04.029
- Desmedt, J. E. et Tomberg, C. (1994). Transient phase-locking of 40 Hz electrical oscillations in prefrontal and parietal human cortex reflects the process of conscious somatic perception. *Neuroscience Letters*, 168(1), 126-129.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X. et Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(10), 1051-1062. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x
- Dietrich, A. (2003). Functional neuroanatomy of altered states of consciousness : the transient hypofrontality hypothesis. *Consciousness and cognition*, 12(2), 231-256.
- Dogu, O. et Pressman, M. R. (2011). Identification of sleepwalking gene(s) : not yet, but soon? *Neurology*, 76(1), 12-13. doi: 10.1212/WNL.0b013e318203e9c0
- Donahue, M. J., Near, J., Blicher, J. U. et Jezzard, P. (2010). Baseline GABA concentration and fMRI response. *Neuroimage*, 53(2), 392-398. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.017
- Dresler, M., Wehrle, R., Spoormaker, V. I., Koch, S. P., Holsboer, F., Steiger, A., . . . Czisch, M. (2012). Neural correlates of dream lucidity obtained from contrasting lucid versus non-lucid REM sleep : a combined EEG/fMRI case study. *Sleep*, 35(7), 1017-1020. doi: 10.5665/sleep.1974
- Drummond, S. P., Brown, G. G., Stricker, J. L., Buxton, R. B., Wong, E. C. et Gillin, J. C. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *Neuroreport*, 10(18), 3745-3748.
- Duckrow, R. B. et Zaveri, H. P. (2005). Coherence of the electroencephalogram during the first sleep cycle. *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 1088-1095. doi: 10.1016/j.clinph.2004.12.002
- Epstein, J. N., Casey, B. J., Tonev, S. T., Davidson, M. C., Reiss, A. L., Garrett, A., . . . Spicer, J. (2007). ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 899-913. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01761.x

- Espa, F., Dauvilliers, Y., Ondze, B., Billiard, M. et Besset, A. (2002). Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults : the role of respiratory events. *Sleep*, 25(8), 871-875.
- Espa, F., Ondze, B., Deglise, P., Billiard, M. et Besset, A. (2000). Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical Neurophysiology*, 111(5), 929-939.
- Faulhaber, J., Steiger, A. et Lancel, M. (1997). The GABAA agonist THIP produces slow wave sleep and reduces spindling activity in NREM sleep in humans. *Psychopharmacology*, 130(3), 285-291.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Cristiani, R. et Bertini, M. (2002). Interhemispheric asymmetry of human sleep EEG in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Behavioral Neuroscience*, 116(6), 976-981.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Cristiani, R., Corvasce, C. et Bertini, M. (2002). Regional differences of the human sleep electroencephalogram in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Cerebral Cortex*, 12(7), 737-748.
- Ferri, R., Rundo, F., Bruni, O., Terzano, M. G. et Stam, C. J. (2007). Small-world network organization of functional connectivity of EEG slow-wave activity during sleep. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 449-456. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.021
- Ferri, R., Rundo, F., Bruni, O., Terzano, M. G. et Stam, C. J. (2008). The functional connectivity of different EEG bands moves towards small-world network organization during sleep. *Clinical Neurophysiology*, 119(9), 2026-2036. doi: 10.1016/j.clinph.2008.04.294
- Filevich, E., Dresler, M., Brick, T. R. et Kühn, S. (2015). Metacognitive Mechanisms Underlying Lucid Dreaming. *Journal of Neuroscience*, 35(3), 1082-1088.
- Finelli, L. A., Achermann, P. et Borbely, A. A. (2001). Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 25, S57-S62. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00320-7
- Finelli, L. A., Borbely, A. A. et Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, 13(12), 2282-2290.

- Finelli, L. A., Landolt, H. P., Buck, A., Roth, C., Berthold, T., Borbely, A. A. et Achermann, P. (2000). Functional neuroanatomy of human sleep states after zolpidem and placebo : a H215O-PET study. *Journal of Sleep Research*, 9(2), 161-173.
- Fingelkurts, A. A. et Kahkonen, S. (2005). Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(8), 827-836. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.009
- Franken, P., Malafosse, A. et Tafti, M. (1998). Genetic variation in EEG activity during sleep in inbred mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(4), R1127-R1137.
- Fries, P., Nikolić, D. et Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 309-316. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.005
- Gastaut, H. et Broughton, R. (1965). A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Recent advances in biological psychiatry*, 7, 197-221.
- Gaudreau, H., Joncas, S., Zadra, A. et Montplaisir, J. (2000). Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*, 23(6), 755-760.
- Genzel, L. et Dresler, M. (2012). Sleep—more local and complex than previously thought? *Frontiers in Neurology*, 3(89), 1-2. doi: 10.3389/fneur.2012.00089
- Gibbs, S. A., Proserpio, P., Terzaghi, M., Pigorini, A., Sarasso, S., Lo Russo, G., . . . Nobili, L. (2016). Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Medicine Reviews*, 25, 4-20. doi: 10.1016/j.smr.2015.05.002
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Molloy, E. et Castellanos, F. X. (2001). Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931(1), 33-49.
- Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S. et Dinges, D. F. (2009). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 29(4), 320-339. doi: 10.1055/s-0029-1237117
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J. et Cohen, M. S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*, 13(18), 2487-2492. doi: 10.1097/01.wnr.0000047685.08940.d0

- Gudmundsson, S., Runarsson, T. P. et Sigurdsson, S. (2005). Automatic sleep staging using support vector machines with posterior probability estimates. *Proceedings of International Conference on Computational Intelligence for Modelling, Control and Automation, 2*, 366-372.
- Guilleminault, C. (2006). Hypersynchronous slow delta, cyclic alternating pattern and sleepwalking. *Sleep, 29*(1), 14-15.
- Guilleminault, C., Kirisoglu, C., Bao, G., Arias, V., Chan, A. et Li, K. K. (2005). Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain, 128*(5), 1062-1069. doi: 10.1093/brain/awh481
- Guilleminault, C., Kirisoglu, C., da Rosa, A. C., Lopes, C. et Chan, A. (2006). Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Medicine, 7*(2), 163-170. doi: 10.1016/j.sleep.2005.12.006
- Guilleminault, C., Lee, J. H., Chan, A., Lopes, M. C., Huang, Y. S. et da Rosa, A. (2005). Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Medicine, 6*(6), 515-521. doi: 10.1016/j.sleep.2005.03.003
- Guilleminault, C., Poyares, D., Aftab, F. A. et Palombini, L. (2001). Sleep and wakefulness in somnambulism : a spectral analysis study. *Journal of Psychosomatic Research, 51*(2), 411-416.
- Halasz, P., Kelemen, A. et Szucs, A. (2013). The role of NREM sleep micro-arousals in absence epilepsy and in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research, 107*(1), 9-19. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.021
- Halasz, P., Terzano, M., Parrino, L. et Bodizs, R. (2004). The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research, 13*(1), 1-23.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J. et Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics, 65*(2), 413-497.
- Harrison, Y. et Horne, J. A. (2000). The impact of sleep deprivation on decision making : a review. *Journal of Experimental Psychology: Applied, 6*(3), 236-249.
- Hartman, D., Crisp, A. H., Sedgwick, P. et Borrow, S. (2001). Is there a dissociative process in sleepwalking and night terrors? *Postgraduate Medical Journal, 77*(906), 244-249.

- Hassani, O. K., Lee, M. G., Henny, P. et Jones, B. E. (2009). Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11828-11840. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1259-09.2009
- Heal, D. J., Cheetham, S. C. et Smith, S. L. (2009). The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo : insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*, 57(7), 608-618. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.020
- Himanen, S. L. et Hasan, J. (2000). Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Medicine Reviews*, 4(2), 149-167. doi: 10.1053/smr.1999.0086
- Hobson, J. A. (2009). REM sleep and dreaming : towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 803-813.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F. et Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain : toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(6), 793-842.
- Holman, B. L. et Devous, M. D. (1992). Functional brain SPECT : the emergence of a powerful clinical method. *Journal of Nuclear Medicine*, 33(10), 1888-1904.
- Hoque, R. et Chesson Jr, A. L. (2009). Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving : fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(5), 471-476.
- Huapaya, L. V. M. (1979). Seven cases of somnambulism induced by drugs. *The American Journal of Psychiatry*, 136(7), 985-986.
- Huber, R., Felice Ghilardi, M., Massimini, M. et Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., Riedner, B. A., Peterson, M. J. et Tononi, G. (2006). Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience*, 9(9), 1169-1176. doi: 10.1038/nn1758

- Hublin, C. et Kaprio, J. (2003). Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Medicine Reviews*, 7(5), 413-421.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Heikkila, K. et Koskenvuo, M. (1997). Prevalence and genetics of sleepwalking : a population-based twin study. *Neurology*, 48(1), 177-181.
- Hughes, J. R. (2007). A review of sleepwalking (somnambulism) : the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy & Behavior*, 11(4), 483-491. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.08.013
- Irmak, S. O. et de Lecea, L. (2014). Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. *Sleep*, 37(12), 1941-1951. doi: 10.5665/sleep.4246
- Itier, V. et Bertrand, D. (2002). Mutations of the neuronal nicotinic acetylcholine receptors and their association with ADNFLE. *Clinical Neurophysiology*, 32(2), 99-107.
- Iwasaki, N., Karashima, A., Tamakawa, Y., Katayama, N. et Nakao, M. (2004). Sleep EEG dynamics in rat barrel cortex associated with sensory deprivation. *Neuroreport*, 15(17), 2681-2684.
- Jaar, O., Pilon, M., Carrier, J., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2010). Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep*, 33(11), 1511-1516.
- Jacobs, B. L., Martin-Cora, F. J. et Fornal, C. A. (2002). Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. *Brain Research Reviews*, 40(1), 45-52.
- Jacobson, A. et Kales, A. (1967). Somnambulism : all-night EEG and related studies. *Research publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 45, 424-455.
- Januszko, P., Niemcewicz, S., Gajda, T., Wolynczyk-Gmaj, D., Piotrowska, A. J., Gmaj, B., . . . Szelenberger, W. (2015). Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area : EEG current density imaging. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 530-536. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.014
- Jasper, H. (1958). The 10/20 international electrode system. *EEG and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Joncas, S., Zadra, A., Paquet, J., et Montplaisir, J. (2002). The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*, 58(6), 936-940.

- Jones, B. E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Progress in Brain Research*, 145, 157-169. doi: 10.1016/S0079-6123(03)45011-5
- Juszczak, G. R. (2011). Desensitization of GABAergic receptors as a mechanism of zolpidem-induced somnambulism. *Medical Hypotheses*, 77(2), 230-233. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.019
- Juszczak, G. R. et Swiergiel, A. H. (2005). Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Medical Hypotheses*, 64(1), 28-32. doi: 10.1016/j.mehy.2004.06.013
- Kales, A., Jacobson, A., Paulson, M. J., Kales, J. D. et Walter, R. D. (1966). Somnambulism : Psychophysiological correlates : I. All-night EEG studies. *Archives of General Psychiatry*, 14(6), 586-594.
- Kales, A., Soldatos, C. R., Bixler, E. O., Ladda, R. L., Charney, D. S., Weber, G. et Schweitzer, P. K. (1980). Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry*, 137(2), 111-118.
- Kales, A., Soldatos, C. R., Caldwell, A. B., Kales, J. D., Humphrey, F. J., Charney, D. S. et Schweitzer, P. K. (1980). Somnambulism : clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry*, 37(12), 1406-1410.
- Kanai, T., & Szerb, J. C. (1965). Mesencephalic reticular activating system and cortical acetylcholine output. *Nature*, 205(4966), 80-82.
- Kapucu, O. L., Nobili, F., Varrone, A., Booi, J., Vander Borght, T., Nagren, K., . . . Van Laere, K. J. (2009). EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(12), 2093-2102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y
- Kavey, N. B., Whyte, J., Resor, S. R., Jr. et Gidro-Frank, S. (1990). Somnambulism in adults. *Neurology*, 40(5), 749-752.
- Kawashima, T. et Yamada, S. (2003). Paroxetine-induced somnambulism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 483.

- Keenan, J. P., Wheeler, M. A., Gallup, G. G. et Pascual-Leone, A. (2000). Self-recognition and the right prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(9), 338-344.
- Keenan, S. et Hirshkowitz, M. (2011). Monitoring and Staging Human Sleep. Dans M. H. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5^e éd., p.1602-1609). St-Louis : Elsevier Saunders.
- Khandoker, A. H., Palaniswami, M. et Karmakar, C. K. (2009). Support vector machines for automated recognition of obstructive sleep apnea syndrome from ECG recordings. *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, 13(1), 37-48. doi: 10.1109/TITB.2008.2004495
- Khawaja, I. S., Hurwitz, T. D. et Schenck, C. H. (2008). Violent parasomnia associated with a selective serotonin reuptake inhibitor : a case report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(12), 1982-1983.
- Klackenberg, G. (1982). Somnambulism in childhood — prevalence, course and behavioral correlations. A prospective longitudinal study (6-16 years). *Acta paediatrica Scandinavica*, 71(3), 495-499.
- Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 631-664.
- Krueger, J. M. et Obal, F. (1993). A neuronal group theory of sleep function. *Journal of Sleep Research*, 2(2), 63-69.
- Krueger, J. M., Rector, D. M., Roy, S., Van Dongen, H. P., Belenky, G. et Panksepp, J. (2008). Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 910-919. doi: 10.1038/nrn2521
- Krueger, J. M. et Tononi, G. (2011). Local use-dependent sleep ; Synthesis of the new paradigm. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(19), 2490-2492.
- Kushida, C. A., Littner, M. R., Morgenthaler, T., Alessi, C. A., Bailey, D., Coleman Jr, J., . . . Kramer, M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 28(4), 499-521.

- Labelle, M. A., Dang-Vu, T. T., Petit, D., Desautels, A., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2015). Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers. *Journal of Sleep Research*, 24(6), 658-665. doi: 10.1111/jsr.12315
- Labelle, M. A., Desautels, A., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2013). Psychopathologic correlates of adult sleepwalking. *Sleep Medicine*, 14(12), 1348-1355. doi: 10.1016/j.sleep.2013.05.023
- Laberge, L., Tremblay, R. E., Vitaro, F. et Montplaisir, J. (2000). Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*, 106(1), 67-74.
- LaBerge, S. et Rheingold, H. (1990). *Exploring the world of lucid dreaming*. New York : Ballantine Books.
- Lajnef, T., Chaibi, S., Ruby, P., Aguera, P. E., Eichenlaub, J. B., Samet, M., . . . Jerbi, K. (2015). Learning machines and sleeping brains : Automatic sleep stage classification using decision-tree multi-class support vector machines. *Journal of Neuroscience Methods*, 250, 94-105.
- Landolt, H. P., Finelli, L. A., Roth, C., Buck, A., Achermann, P. et Borbely, A. A. (2000). Zolpidem and sleep deprivation : different effect on EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 9(2), 175-183.
- Langheim, F. J., Murphy, M., Riedner, B. A. et Tononi, G. (2011). Functional connectivity in slow-wave sleep : identification of synchronous cortical activity during wakefulness and sleep using time series analysis of electroencephalographic data. *Journal of Sleep Research*, 20(4), 496-505. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00911.x
- Lau, H. C. et Passingham, R. E. (2006). Relative blindsight in normal observers and the neural correlate of visual consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(49), 18763-18768.
- Lauerma, H. (1991). Nocturnal wandering caused by restless legs and short-acting benzodiazepines. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83(6), 492-493.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C. et Krakow, K. (2003). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 19(4), 1463-1476. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00286-6

- Lecendreux, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Mayer, G., Neidhart, E. et Tafti, M. (2003). HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 114-117. doi: 10.1038/sj.mp.4001203
- Lee, J. S., Kim, B. N., Kang, E., Lee, D. S., Kim, Y. K., Chung, J. K., . . . Cho, S. C. (2005). Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder : comparison before and after methylphenidate treatment. *Human Brain Mapping*, 24(3), 157-164.
- Lee, Y. S., Han, D. H., Lee, J. H. et Choi, T. Y. (2010). The effects of methylphenidate on neural substrates associated with interference suppression in children with ADHD: A preliminary study using event related fMRI. *Psychiatry Investigation*, 7(1), 49-54. doi: 10.4306/pi.2010.7.1.49
- Leopold, D. A., Murayama, Y. et Logothetis, N. K. (2003). Very slow activity fluctuations in monkey visual cortex : Implications for functional brain imaging. *Cerebral Cortex*, 13(4), 422-433. doi: 10.1093/cercor/13.4.422
- Licis, A., Desruisseau, D., Yamada, K., Duntley, S. et Gurnett, C. (2011). Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology*, 76(1), 49-52.
- Lima, S. L., Rattenborg, N. C., Lesku, J. A., et Amlaner, C. J. (2005). Sleeping under the risk of predation. *Animal Behaviour*, 70(4), 723-736.
- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735-769.
- Lorberboym, M. (2013). Fundamentals of single-photon emission computed tomography (SPECT) and SPECT/CT imaging. Dans E. Nofzinger, P. Maquet et M. Thorpy (dir.), *Neuroimaging of Sleep and Sleep Disorders* (1^{ère} éd., p. 439). Cambridge: Cambridge University Press.
- Magnin, M., Rey, M., Bastuji, H., Guillemant, P., Mauguiere, F. et Garcia-Larrea, L. (2010). Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(8), 3829-3833. doi: 10.1073/pnas.0909710107
- Manns, I. D., Alonso, A. et Jones, B. E. (2000). Discharge profiles of juxtacellularly labeled and immunohistochemically identified GABAergic basal forebrain neurons recorded in association

- with the electroencephalogram in anesthetized rats. *Journal of Neuroscience*, 20(24), 9252-9263.
- Maquet, P. (1997). Positron emission tomography studies of sleep and sleep disorders. *Journal of Neurology*, 244(1), S23-S28.
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of Sleep Research*, 9(3), 207-231.
- Maquet, P., Peters, J. M., Aerts, J. et Delfiore, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-166.
- Marzano, C., Ferrara, M., Curcio, G. et De Gennaro, L. (2010). The effects of sleep deprivation in humans : topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *Journal of Sleep Research*, 19(2), 260-268. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00776.x
- Masand, P., Popli, A. P. et Weilburg, J. B. (1995). Sleepwalking. *American Family Physician*, 51(3), 649-654.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H. et Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309(5744), 2228-2232. doi: 10.1126/science.1117256
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. et Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, 24(31), 6862-6870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004
- Massimini, M., Tononi, G. et Huber, R. (2009). Slow waves, synaptic plasticity and information processing : insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1761-1770. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06720.x
- Matthew, E., Andreason, P., Pettigrew, K., Carson, R. E., Herscovitch, P., Cohen, R., . . . Paul, S. M. (1995). Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(7), 2775-2779.

- Mehta, M. A., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Mavaddat, N., Pickard, J. D. et Robbins, T. W. (2000). Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 20(6), RC65.
- Mendelson, W. B. (1994). Sleepwalking associated with zolpidem. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14(2), 150. doi: 10.1097/00004714-199404000-00014
- Miyamoto, H., Katagiri, H. et Hensch, T. (2003). Experience-dependent slow-wave sleep development. *Nature Neuroscience*, 6(6), 553-554. doi: 10.1038/nn1064
- Moldofsky, H., Gilbert, R., Lue, F. A. et MacLean, A. W. (1995). Sleep-related violence. *Sleep*, 18(9), 731-739.
- Montplaisir, J., Petit, D., Pilon, M., Mongrain, V. et Zadra, A. (2011). Does sleepwalking impair daytime vigilance? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 7(2), 219.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., . . . Villringer, A. (2003). Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 20(1), 145-158. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00344-6
- Mori, T., Suzuki, T., Terashima, Y., Kawai, N., Shiraishi, H. et Koizumi, J. (1990). Chronic herpes simplex encephalitis with somnambulism: CT, MR and SPECT findings. *The Japanese journal of psychiatry and neurology*, 44(4), 735-739.
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F. et Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1608-1613. doi: 10.1073/pnas.0807933106
- Muthukumaraswamy, S. D., Edden, R. A., Jones, D. K., Swettenham, J. B. et Singh, K. D. (2009). Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(20), 8356-8361. doi: 10.1073/pnas.0900728106
- Muzur, A., Pace-Schott, E. F. et Hobson, J. A. (2002). The prefrontal cortex in sleep. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(11), 475-481.

- Nelini, C., Bobbo, D. et Mascetti, G. G. (2010). Local sleep : a spatial learning task enhances sleep in the right hemisphere of domestic chicks (*Gallus gallus*). *Experimental Brain Research*, 205(2), 195-204. doi: 10.1007/s00221-010-2352-x
- Niedermeyer, E. et da Silva, F. L. (2005). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields* (5^e éd.), Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins.
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I. et Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1), 153-169. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.043
- Nobili, L., De Gennaro, L., Proserpio, P., Moroni, F., Sarasso, S., Pigorini, A., . . . Ferrara, M. (2012). Local aspects of sleep : observations from intracerebral recordings in humans. *Progress in Brain Research*, 199, 219-232. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00013-7
- Nobili, L., Ferrara, M., Moroni, F., De Gennaro, L., Russo, G. L., Campus, C., . . . De Carli, F. (2011). Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage*, 58(2), 612-619. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.032
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B. et Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I : Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(5), 499-515.
- Ohayon, M. M., Guilleminault, C. et Priest, R. G. (1999). Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population : their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), 268-276; quiz 277.
- Ohayon, M. M., Mahowald, M. W., Dauvilliers, Y., Krystal, A. D. et Leger, D. (2012). Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology*, 78(20), 1583-1589. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563be5
- Oliviero, A., Della Marca, G., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., . . . Di Lazzaro, V. (2007). Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. *Journal of Neurology*, 254(8), 1066-1072. doi: 10.1007/s00415-006-0489-0

- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., . . . Prichep, L. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1952), 3768-3784.
- Paul, R. H., Richard Clark, C., Lawrence, J., Goldberg, E., Williams, L. M., Cooper, N., . . . Gordon, E. (2005). Age-dependent change in executive function and gamma 40Hz phase synchrony. *Journal of integrative neuroscience*, 4(1), 63-76.
- Penetar, D., McCann, U., Thorne, D., Kamimori, G., Galinski, C., Sing, H., . . . Belenky, G. (1993). Caffeine reversal of sleep deprivation effects on alertness and mood. *Psychopharmacology*, 112(2), 359-365.
- Perrault, R., Carrier, J., Desautels, A., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2014). Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes. *Sleep Medicine*, 15(12), 1468-1472. doi: 10.1016/j.sleep.2014.07.020
- Peter-Derex, L., Magnin, M. et Bastuji, H. (2015). Heterogeneity of arousals in human sleep : A stereo-electroencephalographic study. *Neuroimage*, 123, 229-244. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.057
- Petit, D., Pennestri, M. H., Paquet, J., Desautels, A., Zadra, A., Vitaro, F., . . . Montplaisir, J. (2015). Childhood sleepwalking and sleep terrors : a longitudinal study of prevalence and familial aggregation. *JAMA pediatrics*, 169(7), 653-658.
- Petit, D., Touchette, E., Tremblay, R. E., Boivin, M. et Montplaisir, J. (2007). Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics*, 119(5), e1016-e1025.
- Pigarev, I. N., Nothdurft, H. C. et Kastner, S. (1997). Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport*, 8(11), 2557-2560.
- Pilcher, J. J. et Huffcutt, A. I. (1996). Effects of sleep deprivation on performance : a meta-analysis. *Sleep*, 19(4), 318-326.
- Pilon, M., Desautels, A., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2012). Auditory arousal responses and thresholds during REM and NREM sleep of sleepwalkers and controls. *Sleep Medicine*, 13(5), 490-495. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.031

- Pilon, M., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2008). Precipitating factors of somnambulism : impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology*, *70*(24), 2284-2290. doi: 10.1212/01.wnl.0000304082.49839.86
- Pilon, M., Zadra, A., Joncas, S. et Montplaisir, J. (2006). Hypersynchronous delta waves and somnambulism : brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep*, *29*(1), 77-84.
- Piñero, P., Garcia, P., Arco, L., Álvarez, A., García, M. M. et Bonal, R. (2004). Sleep stage classification using fuzzy sets and machine learning techniques. *Neurocomputing*, *58*, 1137-1143.
- Poudel, G. R., Innes, C. R. et Jones, R. D. (2012). Cerebral perfusion differences between drowsy and nondrowsy individuals after acute sleep restriction. *Sleep*, *35*(8), 1085-1096. doi: 10.5665/sleep.1994
- Prehn-Kristensen, A., Krauel, K., Hinrichs, H., Fischer, J., Malecki, U., Schuetze, H., . . . Baving, L. (2011). Methylphenidate does not improve interference control during a working memory task in young patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research*, *1388*, 56-68. doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.075
- Pressman, M. R. (2007a). Disorders of arousal from sleep and violent behavior : the role of physical contact and proximity. *Sleep*, *30*(8), 1039-1047.
- Pressman, M. R. (2007b). Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults : Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine Reviews*, *11*(1), 5-30. doi: 10.1016/j.smr.2006.06.003
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C. et Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, *247*(4945), 975-978.
- Rauch, P. K. et Stern, T. A. (1986). Life-threatening injuries resulting from sleepwalking and night terrors. *Psychosomatics*, *27*(1), 62-64. doi: 10.1016/S0033-3182(86)72743-6
- Rechtschaffen, A. et Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*, Los Angeles : Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.

- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Brammer, M. et Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57(7), 640-652. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.013
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A. B., Mohammad, A. M., Brammer, M. et Taylor, E. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1575-1586. doi: 10.1038/npp.2011.30
- Rubia, K., Halari, R., Mohammad, A. M., Taylor, E. et Brammer, M. (2011). Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 70(3), 255-262. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.018
- Sakkalis, V. (2011). Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in Biology and Medicine*, 41(12), 1110-1117. doi: 10.1016/j.combiomed.2011.06.020
- Sanfey, A. G., Rilling, J. K., Aronson, J. A., Nystrom, L. E. et Cohen, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science*, 300(5626), 1755-1758.
- Sansone, R. A. et Sansone, L. A. (2008). Zolpidem, somnambulism, and nocturnal eating. *General Hospital Psychiatry*, 30(1), 90-91. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.07.005
- Sarasso, S., Pigorini, A., Proserpio, P., Gibbs, S. A., Massimini, M. et Nobili, L. (2014). Fluid boundaries between wake and sleep : experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Archives Italiennes de Biologie*, 152(2), 169-177. doi: 10.12871/0002982920142311
- Sattar, S. P., Ramaswamy, S., Bhatia, S. C. et Petty, F. (2003). Somnambulism due to probable interaction of valproic acid and zolpidem. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(10), 1429-1433. doi: 10.1345/aph.1C500
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., . . . Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement

- sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13164-13169. doi: 10.1073/pnas.0703084104
- Schenck, C. H. et Mahowald, M. W. (1996). Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American Journal of Medicine*, 100(3), 333-337. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89493-4
- Schenck, C. H., Milner, D. M., Hurwitz, T. D., Bundlie, S. R. et Mahowald, M. W. (1989). A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *The American Journal of Psychiatry*, 146(9), 1166-1173.
- Schenck, C. H., Pareja, J. A., Patterson, A. L. et Mahowald, M. W. (1998). Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(2), 159-166.
- Schmitz, T. W., Kawahara-Baccus, T. N. et Johnson, S. C. (2004). Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. *Neuroimage*, 22(2), 941-947.
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J. et Rösler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) —A neurological view. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(1), i32-i41. doi: 10.1007/s00406-006-1005-3
- Schredl, M. et Erlacher, D. (2004). Lucid dreaming frequency and personality. *Personality and Individual Differences*, 37(7), 1463-1473.
- Schredl, M., & Erlacher, D. (2011). Frequency of lucid dreaming in a representative german sample. *Perceptual and Motor Skills*, 112(1), 104-108. doi: 10.2466/09.PMS.112.1.104-108
- Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Tagamets, M. A., Hoffman, J. M., Grafton, S. T. et Kilts, C. D. (2003). A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD : alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 28(5), 967-973. doi: 10.1038/sj.npp.1300110
- Schweren, L. J., de Zeeuw, P. et Durston, S. (2013). MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1151-1164. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.10.014

- Scott, A. I. (1988). Attempted strangulation during phenothiazine-induced sleep-walking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry*, 153(5), 692-694.
- Shang, C. Y., Gau, S. S. et Soong, W. T. (2006). Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavioral problems. *Journal of Sleep Research*, 15(1), 63-73.
- Shoeb, A., Kharbouch, A., Soegaard, J., Schachter, S. et Guttag, J. (2011). A machine-learning algorithm for detecting seizure termination in scalp EEG. *Epilepsy & Behavior*, 22(S1), S36-S43. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.040
- Siclari, F., Khatami, R., Urbaniok, F., Nobili, L., Mahowald, M. W., Schenck, C. H., . . . Bassetti, C. L. (2010). Violence in sleep. *Brain*, 133(12), 3494-3509. doi: 10.1093/brain/awq296
- Siegel, J. M. (1990). Mechanisms of sleep control. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 7(1), 49-65.
- Siegel, J. M. (2004). The neurotransmitters of sleep. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(S16), 4-7.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., . . . Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(2), 121-131.
- Spoormaker, V. I., Schroter, M. S., Gleiser, P. M., Andrade, K. C., Dresler, M., Wehrle, R., . . . Czeisler, M. (2010). Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11379-11387. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010
- Stein, L., Wise, C. D. et Belluzzi, J. D. (1975). Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. *Advances in biochemical psychopharmacology*(14), 29-44.
- Stepansky, R., Holzinger, B., Schmeiser-Rieder, A., Saletu, B., Kunze, M. et Zeitlhofer, J. (1998). Austrian dream behavior : Results of a representative population survey. *Dreaming*, 8(1), 23-30.
- Stumbrys, T., Erlacher, D. et Schredl, M. (2013). Testing the involvement of the prefrontal cortex in lucid dreaming : a tDCS study. *Consciousness and cognition*, 22(4), 1214-1222.

- Szelenberger, W., Niemcewicz, S. et Dabrowska, A. J. (2005). Sleepwalking and night terrors : psychopathological and psychophysiological correlates. *International Review of Psychiatry*, 17(4), 263-270.
- Tafti, M., Petit, B., Chollet, D., Neidhart, E., de Bilbao, F., Kiss, J. Z., . . . Franken, P. (2003). Deficiency in short-chain fatty acid beta-oxidation affects theta oscillations during sleep. *Nature Genetics*, 34(3), 320-325. doi: 10.1038/ng1174
- Tagliazucchi, E., von Wegner, F., Morzelewski, A., Borisov, S., Jahnke, K. et Laufs, H. (2012). Automatic sleep staging using fMRI functional connectivity data. *Neuroimage*, 63(1), 63-72.
- Tagliazucchi, E., von Wegner, F., Morzelewski, A., Brodbeck, V., Borisov, S., Jahnke, K. et Laufs, H. (2013). Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle. *Neuroimage*, 70, 327-339. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.073
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement science review*, 2(2), 1-11.
- Terzaghi, M., Sartori, I., Tassi, L., Didato, G., Rustioni, V., LoRusso, G., . . . Nobili, L. (2009). Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep*, 32(3), 409-412.
- Terzaghi, M., Sartori, I., Tassi, L., Rustioni, V., Proserpio, P., Lorusso, G., . . . Nobili, L. (2012). Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia : an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *Journal of Sleep Research*, 21(5), 502-506. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01003.x
- Thomas, M., Sing, H., Belenky, G., Holcomb, H., Mayberg, H., Dannals, R., . . . Redmond, D. (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research*, 9(4), 335-352. doi: 10.1046/j.1365-2869.2000.00225.x
- Trenque, T., Bustany, P., Lamiable, D., Vistelle, R., Moreau, F., Millart, H. et Choisy, H. (1997). Effect of Acute and Chronic Treatment by Zolpidem on Serotonergic and Dopaminergic Brain Levels. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 3(3), 153-155. doi: 10.1111/j.2042-7158.1997.tb00241.x

- Vogeley, K., Kurthen, M., Falkai, P. et Maier, W. (1999). Essential functions of the human self model are implemented in the prefrontal cortex. *Consciousness and cognition*, 8(3), 343-363.
- Voss, U., Frenzel, C., Koppehele-Gossel, J. et Hobson, A. (2012). Lucid dreaming : An age-dependent brain dissociation. *Journal of Sleep Research*, 21(6), 634-642.
- Voss, U. et Hobson, A. (2015). What is the State-of-the-Art on Lucid Dreaming? - Recent Advances and Questions for Future Research. Dans: T. Metzinger & J. M. Windt (Dir.). *Open MIND*: 38(T). Frankfurt am Main: MIND Group. doi: 10.15502/9783958570306
- Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A., et Nitsche, M. A. (2014). Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nature Neuroscience*, 17(6), 810-812.
- Voss, U., Holzmann, R., Tuin, I. et Hobson, A. (2009). Lucid dreaming : a state of consciousness with features of both waking and non-lucid dreaming. *Sleep*, 32(9), 1191-1200.
- Vyazovskiy, V. V., Borbely, A. A. et Tobler, I. (2000). Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research*, 9(4), 367-371.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C. et Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344), 443-447. doi: 10.1038/nature10009
- Wise, C. D., Berger, B. D. et Stein, L. (1972). Benzodiazepines : Anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science*, 177(4044), 180-183.
- Wong, C. G. et Stevens, M. C. (2012). The effects of stimulant medication on working memory functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 71(5), 458-466. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.011
- Wu, J. C., Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Hershey, T., Hazlett, E., Sicotte, N. et Bunney, W. E. (1991). The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep*, 14(2), 155-162.
- Xie, B. et Minn, H. (2012). Real-time sleep apnea detection by classifier combination. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 16(3), 469-477. doi: 10.1109/TITB.2012.2188299

- Yang, W., Dollear, M. et Muthukrishnan, S. R. (2005). One rare side effect of Zolpidem—sleepwalking : A case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(6), 1265-1266. doi: 10.1016/j.apmr.2004.11.022
- Yasuda, T., Yasuda, K., Brown, R. A. et Krueger, J. M. (2005). State-dependent effects of light-dark cycle on somatosensory and visual cortex EEG in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(4), R1083-1089. doi: 10.1152/ajpregu.00112.2005
- Zadra, A., Desautels, A., Petit, D. et Montplaisir, J. (2013). Somnambulism : clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*, 12(3), 285-294. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70322-8
- Zadra, A. et Pilon, M. (2012). Parasomnias II: Night terrors and somnambulism. Dans: C. M. Morin et C. A. Espie (dir.), *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders*. (p.577-598). Oxford: Oxford University Press.
- Zadra, A., Pilon, M., Joncas, S., Rompre, S. et Montplaisir, J. (2004). Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *Journal of Sleep Research*, 13(3), 279-284. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00404.x
- Zadra, A., Pilon, M. et Montplaisir, J. (2008). Polysomnographic diagnosis of sleepwalking : effects of sleep deprivation. *Annals of Neurology*, 63(4), 513-519. doi: 10.1002/ana.21339
- Zucconi, M., Oldani, A., Ferini-Strambi, L. et Smirne, S. (1995). Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias : the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 12(2), 147-154.

Annexe

Université de Montréal

Annexe: Formulaire de consentement de l'étude 2

Par

Marie-Ève Desjardins

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de Philosophi Doctor (Ph.D.)

en Psychologie – recherche et intervention

option Psychologie clinique

août 2017

©Marie-Ève Desjardins, 2017

Réservé au Comité d'éthique de la recherche (HSCM)

Protocole N° : 2008-05-11; 2010-293

Date : 21 septembre 2015

Approuvé :

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT¹

Titre de l'étude : Diagnostic, physiopathologie et traitement du
sommambulisme chez l'adulte.

Volet 3 : Physiopathologie - imagerie cérébrale

Chercheurs : Antonio Zadra, Ph.D., Psychologue

Jacques Montplaisir, M.D., Ph.D., Psychiatre

Organisme de subvention : Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC)

Préambule

Il est important de bien lire et comprendre le présent formulaire de consentement pour la recherche à laquelle nous vous demandons de participer. Prenez tout le temps nécessaire pour prendre votre décision. Vous pouvez consulter vos proches et vos amis avant de prendre votre décision. N'hésitez pas à poser vos questions en tout temps.

1. Nature et objectifs du projet de recherche

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche car vous souffrez de somnambulisme. Le but de ce projet est de connaître les régions du cerveau qui sont impliquées dans un épisode de somnambulisme comparativement aux régions impliquées dans le sommeil lent profond sans épisode de somnambulisme et l'éveil. Pour atteindre notre but, environ 50 personnes âgées de 18 à 50 ans souffrant de somnambulisme de façon fréquente (au moins 1 épisode/mois) et chronique (au moins 3 ans) et 50 sujets témoins participeront à une étude en imagerie cérébrale au Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

¹ L'expression *sujet de recherche* couvre la notion de participant à un projet de recherche. Le genre masculin, employé pour alléger le texte, désigne autant les femmes que les hommes.

2. Déroutement du projet de recherche

Pour les sujets somnambules - L'évaluation clinique (pour laquelle vous avez consulté) comprend déjà une nuit d'enregistrement et une période de sommeil de jour après privation de sommeil de 25 heures. Les tests en supplément qui se rajoutent pour le projet de recherche sont les suivants :

- 1) l'injection d'un radiotracer à l'éveil le matin après la privation de sommeil avec acquisition des images dans l'appareil SPECT avant de continuer avec l'enregistrement prévu de jour et
- 2) une autre visite qui consiste en une deuxième privation de sommeil suivie d'une période de sommeil de jour avec injection du radiotracer en sommeil lent profond.

Pour les sujets témoins – Votre participation consiste en une nuit d'enregistrement (dépistage), une période de sommeil de jour après privation de sommeil de 25 heures avec injection d'un radiotracer à l'éveil (avant la période de sommeil) et une deuxième privation de sommeil suivie d'une période de sommeil de jour avec injection d'un radiotracer en sommeil lent profond.

La première nuit d'enregistrement ainsi que les deux conditions avec privation se feront à l'intérieur de 1 à 3 mois. La perfusion cérébrale régionale (imagerie en SPECT) permet de visualiser les régions les plus actives du cerveau par la quantité de sang qui y circule. Pour mesurer cette perfusion, une faible dose de radiotracer vous sera injectée par voie intraveineuse. Les tests d'imagerie se feront après 25h de privation de sommeil dans le but de vérifier s'il y a une différence entre les sujets somnambules et les sujets témoins dans la physiologie du sommeil lent profond qui fait en sorte que la privation de sommeil génère des épisodes de somnambulisme chez les uns mais pas chez les autres. Pour les deux visites avec privation de sommeil, on vous donc demandera de ne pas avoir fait de sieste pendant la journée et d'arriver au laboratoire vers 21h00 pour continuer votre privation de sommeil sous la surveillance des techniciens.

Dans la condition de l'injection à l'éveil, le radiotracer sera injecté tôt le matin et l'acquisition des images se fera environ 20 minutes plus tard. Pour ce faire, vous serez placé sur le dos dans une caméra de détection pour une durée d'environ 40 minutes. Cet appareil enregistrera l'activité de votre cerveau sans vous toucher. Après l'acquisition des images, on vous posera les électrodes et nous enregistrerons votre sommeil de jour après privation.

Dans la condition de l'injection en sommeil lent profond, la dose de radiotracer sera administrée dans une veine de votre bras via un cathéter pré-installé, après au moins 2 minutes de sommeil lent profond stable, déterminé par l'enregistrement polysomnographique. Environ 10 à 15 minutes après l'injection, on vous réveillera pour vous enlever les électrodes et aller faire l'acquisition des images; vous serez placé sur le dos dans une caméra de détection pour une durée d'environ 40 minutes. Cet appareil enregistrera l'activité de votre cerveau sans vous toucher. Vous pourrez ensuite continuer votre période de sommeil au laboratoire sans les électrodes.

Lors de l'enregistrement polysomnographique, l'activité électrique de votre cerveau et de vos muscles sera enregistrée par des électrodes collées à votre peau (sur le cuir chevelu, le visage et les jambes). La pose et le retrait des électrodes, de même que les enregistrements, seront effectués par un technicien en électrophysiologie médicale.

À chacune de vos visites au laboratoire, les repas seront fournis et vous disposerez d'une chambre privée mais votre sommeil sera filmé et ce film fera partie intégrante de l'enregistrement polysomnographique. Il vous sera possible de communiquer en tout temps avec la personne qui sera en fonction.

Il vous sera interdit de faire des siestes dans la journée précédant chaque visite au laboratoire et de consommer de l'alcool 24 heures avant chaque visite au laboratoire. Vous devrez également cesser votre consommation de caféine (chocolat, boissons gazeuses, café, thé) vers midi le jour de votre arrivée au laboratoire et ne pas en consommer durant les privations de sommeil.

3. Risques associés au projet de recherche

Il y a normalement peu de risque relié à la participation à cette étude. Les instruments de mesure utilisés pour cette étude ne comportent aucun risque pour votre santé. Il pourrait y avoir une irritation locale et temporaire aux sites des électrodes; celles-ci sont de petits disques de métal collés au cuir chevelu, au visage et aux jambes.

Votre sommeil en laboratoire peut être de moins bonne qualité qu'à la maison. Une privation de sommeil de 25 heures n'occasionne aucun risque selon nos connaissances. Par contre, à la fin de votre période de sommeil après la privation, vous pourriez vous sentir plus fatigué et moins vigilant qu'à l'habitude, ce qui peut entraîner des risques d'accident en cas de conduite automobile ou dans certaines tâches au travail.

Pour chaque étude, la dose de radiotracer utilisée n'est pas associée à une augmentation mesurable des risques à court ou à long termes. Si vous participez aux tests en imagerie cérébrale, vous ne pourrez pas participer en même temps à un autre protocole de recherche impliquant une exposition à de la radioactivité. Vous pourrez cependant vous soumettre à tout examen de radiologie ou de médecine nucléaire requis pour votre santé à tout moment.

En général, les risques associés à l'installation du cathéter sont minimes : brève sensation de douleur lorsque l'aiguille est insérée dans le bras et à l'occasion, un petit saignement suivi d'un hématome (formation d'un « bleu » qui disparaît généralement en quelques jours).

4. Avantages

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel (obtention d'information sur la qualité de votre sommeil) de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer. Par ailleurs, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances sur la réaction d'éveil au cours du sommeil et sur les mécanismes responsables des épisodes de somnambulisme.

5. Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet. Si vous décidez de vous retirer de l'étude génétique, votre échantillon sera détruit et une confirmation écrite vous sera envoyée.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ou les Instituts de recherche en santé du Canada peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer votre sécurité et aussi celles des autres sujets de recherche et rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

6. Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 25 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que votre dossier médical, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche ou par l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Toutes ces personnes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

7. Financement du projet de recherche

Le chercheur responsable du projet a reçu une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada pour mener à bien ce projet de recherche.

8. Indemnisation en cas de préjudice

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration du radiotracer ou de toute autre procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou les établissements impliqués de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

9. Compensation financière

Sujets somnambules : Vous recevrez une compensation pour les tests qui sont effectués en surplus de votre évaluation clinique pour laquelle vous avez consulté (qui comprend déjà une nuit d'enregistrement normale et une période de sommeil de jour après privation de sommeil de 25 heures). Les tests en supplément sont : l'injection du radiotracer à l'éveil le matin après la privation avec l'acquisition des images dans l'appareil SPECT (compensation de 50\$) et la deuxième privation de sommeil suivi d'une période de sommeil avec injection du radiotracer en sommeil lent profond (compensation de 250\$). Ceci fait un total de 300\$ pour les deux conditions de l'étude (éveil et sommeil).

Sujets contrôles : Vous recevrez une compensation de 100\$ par période de sommeil, 100\$ par période de privation de sommeil de 25 heures et 50\$ par test en imagerie cérébrale pour votre participation à cette étude pour un total de 600\$ pour la nuit de dépistage et les deux conditions de l'étude (éveil et sommeil).

De plus, nous rembourserons les frais de déplacement (stationnement à l'Hôpital ou transport en commun) lors de vos visites à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Si vous ne terminez pas l'étude, vous recevrez la compensation financière correspondant à la partie que vous aurez complétée.

10. Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude ou s'il survient un incident quelconque ou si vous désirez vous retirer de l'étude, vous pouvez contacter en tout temps :

Benoît Adam (coordonnateur) :	Téléphone :
Dr. Jacques Montplaisir (chercheur) :	Téléphone :
Dr Antonio Zadra (chercheur) :	Téléphone :

En cas d'urgence, vous pouvez communiquer au en précisant que vous participez à la présente étude.

Si vous voulez poser des questions à un professionnel ou à un chercheur qui n'est pas impliqué dans cette étude, vous pouvez communiquer avec Marie Dumont, Ph.D.

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que participant ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services du Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux du Nord-de-l'Île-Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

11. Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

CONSENTEMENT

Titre de l'étude : Diagnostic, physiopathologie et traitement du somnambulisme chez l'adulte. Volet 3 : Physiopathologie – imagerie

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise. Une copie du formulaire d'information et de consentement sera déposée dans mon dossier médical. En conséquence, je comprends que cette information sera disponible à toute personne ou compagnie à laquelle je donnerai accès à mon dossier médical.

Nom du sujet
(en lettres moulées)

Signature du sujet

Date

J'autorise le chercheur à transmettre à mon médecin traitant les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique :

Oui Non Initiales : _____

Nom du médecin traitant : _____

Signature de la personne qui obtient le consentement (si différent du chercheur)

J'ai expliqué au sujet de recherche / représentant les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom de la personne qui obtient le
consentement (en lettres moulées)

Signature

Date

Signature et engagement du chercheur responsable de l'étude

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom du chercheur responsable du projet de recherche (en lettres moulées)

Signature

Date

