

Université de Montréal

**Troubles du sommeil et de l'éveil  
dans la phase chronique d'un traumatisme craniocérébral  
modéré-sévère**

par Héjar El-Khatib

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade  
de doctorat en psychologie – recherche et intervention  
option neuropsychologie clinique

Juillet 2020

© Héjar El-Khatib, 2020

Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Troubles du sommeil et de l'éveil dans la phase chronique d'un traumatisme  
craniocérébral modéré-sévère**

*Présentée par*

**Héjar El-Khatib**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Antonio Zadra**, Président-rapporteur

**Nadia Gosselin**, Directrice de recherche

**Caroline Arbour**, Codirectrice

**Karim Jerbi**, Membre du jury

**Simon Beaulieu-Bonneau**, Examineur externe

## Résumé

Le traumatisme craniocérébral (TCC) modéré à sévère constitue une cause majeure d'invalidité chez les jeunes adultes. Il entraîne des séquelles physiologiques, comportementales, cognitives et affectives qui entravent le devenir fonctionnel et psychosocial des survivants. Les perturbations de la qualité du sommeil et de l'éveil figurent parmi les plaintes les plus fréquentes et persistantes à la suite d'un TCC modéré à sévère, mais on ignore si celles-ci sont associées à une atteinte de l'intégrité du sommeil. Cette question est primordiale puisque le sommeil est central pour maintenir les capacités d'éveil et un fonctionnement cognitif optimal, ce qui est d'autant plus essentiel lorsque le cerveau est lésé. Cette thèse vise ainsi à caractériser la nature et les corrélats des perturbations du sommeil et de l'éveil durant la phase chronique d'un TCC modéré à sévère. L'association entre les capacités d'apprentissage post-TCC et l'activité à ondes lentes, une caractéristique du sommeil lent connue pour jouer un rôle dans la plasticité synaptique et la mémoire, est également explorée. Pour ce faire, des mesures objectives (actigraphie, polysomnographie) et subjectives (agenda de sommeil et questionnaires) de sommeil-éveil ont été conduites chez des survivants d'un TCC modéré à sévère et des sujets contrôles en bonne santé. La sévérité du trauma, la présence de comorbidités (anxiété, dépression, douleur) et la prise de médicaments psychotropes ont aussi été documentées. La première étude a montré que comparativement aux contrôles, les personnes ayant subi un TCC modéré à sévère rapportent un niveau significativement plus élevé de difficultés d'endormissement, de mauvaise qualité de sommeil, de somnolence diurne et de fatigue. L'actigraphie enregistrée sur une semaine à domicile n'a en revanche pas montrée de perturbations de la qualité du sommeil nocturne. Au contraire, la durée de sommeil sur une période de 24h était significativement supérieure chez les participants TCC par rapport aux contrôles, et cela particulièrement dans un sous-groupe de participants TCC sous médication psychotrope et qui ont subi un trauma global plus sévère. La présence de comorbidités était par ailleurs associée aux plaintes de sommeil-éveil dans le groupe TCC. Dans la deuxième étude, l'architecture du sommeil telle que mesurée par la polysomnographie a été évaluée. Là encore, les résultats indiquent que malgré des plaintes significatives de sommeil-éveil chez le groupe TCC, la macro- et microarchitecture du sommeil étaient similaires chez ces derniers comparativement au groupe contrôle. Toutefois, une association a été montrée entre la qualité du sommeil et la cognition post-TCC, de sorte que plus

l'activité à ondes lentes est élevée au cours du sommeil lent, meilleures sont les performances d'apprentissage et de mémoire épisodique du lendemain. Cette association était plus forte à la suite de la survenue d'un TCC plus sévère par rapport à un TCC moins sévère, suggérant une plus forte dépendance des survivants ayant subi un TCC sévère à l'activité à ondes lentes au cours du sommeil pour apprendre de nouvelles informations.

Cette thèse apporte de nouvelles évidences que le cerveau lésé à la suite d'un TCC modéré à sévère semble capable de produire une architecture de sommeil comparable à celle de sujets contrôles en santé. Les plaintes de sommeil-éveil persistantes à la suite d'un TCC modéré à sévère apparaissent influencées par d'autres facteurs, notamment la survenue d'un trauma plus complexe nécessitant une prise en charge pharmacologique, ainsi que des facteurs environnementaux et comorbides. En outre, cette thèse supporte le besoin d'explorer davantage le rôle du sommeil dans les capacités cognitives post-TCC.

**Mots-clés :** traumatisme craniocérébral, sommeil, éveil, comorbidités, actigraphie, polysomnographie, phase chronique

## **Abstract**

Moderate to severe traumatic brain injury (TBI) is a major cause of disability in young adults. It causes physiological, behavioral, cognitive and emotional sequelae that hinder functional and psychosocial outcomes. Disturbances in sleep quality and wakefulness are among the most common and persistent complaints in moderate to severe TBI survivors. However it is unclear if these complaints are associated with impaired sleep integrity. This question is crucial as sleep is central in wakefulness-promoting and optimal cognitive functioning, which is particularly essential when the brain is injured. This thesis aims to characterize the nature and correlates of sleep and wakefulness disturbances during the chronic phase of moderate to severe TBI. The association between post-TBI learning capacity and slow-wave activity, a sleep characteristic known to play a role in synaptic plasticity and memory, is also explored. To do this, objective (actigraphy, polysomnography) and subjective (sleep diary and questionnaires) sleep-wake measures were used in moderate to severe TBI survivors and healthy control subjects. The severity of the trauma, the presence of comorbidities (anxiety, depression, pain) and the use of psychotropic medications have also been documented. The first study showed that compared to controls, people with moderate to severe TBI reported significantly lower sleep quality, and higher levels of daytime sleepiness and fatigue. Yet, a seven-day actigraphy recording did not show any disturbances in the nighttime sleep efficiency. Rather, sleep duration over a 24h period was significantly increased in participants with TBI compared to controls, particularly in a subgroup of TBI who used psychotropic medications and suffered a more severe overall trauma. The presence of comorbidities was also associated with sleep-wake complaints in TBI group. In the second study, the sleep architecture as measured by polysomnography was evaluated. Again, the results indicated that despite significant sleep-wake complaints in TBI group, the macro- and micro-architecture of sleep measured in the TBI group were similar to those in the control group. However, an association between sleep quality and post-TBI cognition was shown, as higher slow-wave-activity sleep was associated with better memory performance the day after. This association was stronger following more severe TBI compared to milder TBI, suggesting that adults who sustained more severe TBI are more dependent on sleep slow-wave-activity for next-day memory function.

This thesis brings new evidence that the injured brain following moderate to severe TBI appears to be able to produce sleep architecture comparable to healthy control subjects. Persistent sleep-wake complaints following moderate-to-severe TBI appear to be influenced by other factors, including the occurrence of more complex trauma requiring pharmacological management, as well as environmental and comorbid factors. In addition, this thesis supports the need to further explore the role of sleep in post-TBI cognitive abilities.

**Keywords:** traumatic brain injury, sleep, daytime, comorbidities, actigraphy, polysomnography, chronic stage

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des acronymes .....	ix
Remerciements .....	xi
<b>Chapitre I : Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Problématique.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Le traumatisme craniocérébral.....</b>	<b>3</b>
2.1 Prévalence et facteurs de risque.....	3
2.2 Définition et diagnostic.....	4
2.3 Pathophysiologie.....	5
2.4 Évolution, séquelles à long terme et comorbidités .....	7
2.5 Séquelles cognitives.....	8
2.6 Prise en charge des séquelles post-TCC .....	12
<b>3. Altération du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC .....</b>	<b>15</b>
3.1 Sommeil normal.....	16
3.1.1 Macro-architecture.....	16
3.1.2 Microarchitecture.....	18
3.1.3 Régulation du cycle éveil-sommeil.....	19
3.1.4 Sommeil et cognition.....	22
3.2 Sommeil et éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère.....	24
3.2.1 Changements dans la qualité de sommeil.....	25
3.2.2 Fatigue, somnolence et besoin en sommeil.....	27
3.2.3 Influence des facteurs comorbides et de la prise d'une médication.....	30
3.2.4 Sommeil et cognition dans la phase chronique du TCC modéré-sévère.....	31
<b>4. Présentation de la thèse.....</b>	<b>32</b>
4.1 Objectifs et hypothèses.....	33
4.1.1 Première étude.....	33
4.1.2 Deuxième étude.....	34

<b>Chapitre II : Partie Expérimentale .....</b>	<b>36</b>
<b>Article 1: Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study .....</b>	<b>37</b>
<b>Article 2: Slow wave activity moderates the association between new learning and traumatic brain injury severity .....</b>	<b>62</b>
<b>Chapitre III: Discussion .....</b>	<b>93</b>
<b>1. Résumé des résultats principaux.....</b>	<b>94</b>
<b>2. Pourquoi les adultes ayant subi un TCC se plaignent-ils d'un mauvais sommeil et de somnolence ? .....</b>	<b>96</b>
2.1 Déficience du système à hypocrotine.....	96
2.2 Perturbation circadienne .....	97
2.3 Perturbation homéostatique .....	98
2.4 Médication .....	100
<b>3. L'étroite association entre les troubles du sommeil-éveil, les troubles anxio-dépressifs et la douleur .....</b>	<b>102</b>
3.1 Troubles anxieux et dépressifs.....	103
3.2 Douleur .....	104
<b>4. Autres facteurs associés à de plus grandes plaintes liées au cycle veille-sommeil post-TCC.....</b>	<b>105</b>
<b>5. Ondes lentes et capacités d'apprentissage post-TCC.....</b>	<b>107</b>
4.1 Activité à ondes lentes, un marqueur de la restauration cognitive .....	108
5.2 Les adultes avec TCC ont-ils besoin de plus d'ondes lentes ? .....	109
<b>6. Impacts cliniques .....</b>	<b>112</b>
<b>7. Forces et limites de la thèse.....</b>	<b>113</b>
<b>8. Études futures .....</b>	<b>115</b>
<b>9. Conclusion .....</b>	<b>117</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>118</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>123</b>



# Liste des tableaux

## Chapitre I : Introduction

<b>Tableau 1.</b> Classification de la sévérité du TCC.....	5
---	---

## Chapitre II : Partie Expérimentale

**Article 1:** Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study

<b>Table 1.</b> Sociodemographic and clinical characteristics of TBI and controls participants.....	47
<b>Table 2.</b> Self-reported sleep-wake measures of TBI and controls participants.....	48
<b>Table 3.</b> Actigraphic measures of TBI and controls participants.....	48
<b>Table 4.</b> Prescribed medications of TBI participants.....	51
<b>Table 5.</b> Sleep-wake measures for medicated and non-medicated TBI participants and controls.....	52

**Article 2:** Slow wave activity moderates the association between and traumatic brain injury severity

<b>Table 1.</b> Demographic, clinical, questionnaires and neuropsychology characteristics of TBI and control participants.....	71
<b>Table 2.</b> PSG macro-architecture of TBI and control participants.....	73
<b>Table 3.</b> Multiple regression analyses: memory performance predicted by PTA duration and absolute NREM SWA power in the first sleep cycle .....	75
<b>Table 4.</b> Conditional effects of PTA duration on memory performances with absolute NREM SWA power in the first sleep cycle as moderator.....	76

## Annexe

Tableaux article 1 avec ajout tailles d'effets.....	118
<b>Tableau 6.</b> Type de lésions cérébrales au sein du groupe TCC.....	121

# Liste des figures

## Chapitre II : Partie Expérimentale

**Article 1:** Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study

**Figure 1.** Flow chart presenting patient recruitment and inclusion in the study..... 42

**Figure 2.** Total sleep time (A) and time spent in bed (B) on the 24 h period for TBI participants (med<sup>-</sup>: with medication, med<sup>+</sup>: without medication) and controls.....53

**Article 2:** Slow wave activity moderates the association between and traumatic brain injury severity

**Figure 1.** Learning-memory performances and PTA degree (-1 SD: short, mean: average, +1 SD: long) according to absolute NREM SWA power levels (-1 SD: low, mean: average, +1 SD: high).....77

### Supplementary figures:

**Figure S1.** Absolute and relative delta, theta, alpha, beta1 and beta 2 spectral power for NREM sleep for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.....90

**Figure S2.** Absolute and relative delta, theta, alpha, beta1 and beta 2 spectral power for REM sleep for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.....91

**Figure S3.** Absolute and relative SWA power for NREM sleep for total night and sleep cycles (Cycle 1 – 3) for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.....92

## Annexe

**Figure 1.** Causes du TCC au sein du groupe TCC.....121

**Figure 2.** Pourcentage de participants TCC ayant subi une perte de conscience au sein du groupe TCC.....122

## Liste des acronymes

AIS: *Abbreviated Injury Scale*

AOL: activité à ondes lentes

APT: amnésie post-traumatique

EEG: électroencéphalographie

EMG: électromyographie

EOG: électrooculogramme

GCS: *Glasgow Coma Scale*

ISS: *Injury Severity Scale*

NREM: *Non-Rapid-Eye-Movement*

PSG: polysomnographie

REM: *Rapid-Eye-Movement*

TCC: traumatisme craniocérébral

*À Abdallah et Jana pour leur joie de vivre qui a embelli ma thèse.*

*Rappelez-vous que « la patience est la clé du bien-être »,  
proverbe arabe tant répété par votre arrière grand-mère.*

## Remerciements

C'est avec beaucoup d'émotion que j'achève ce parcours de longue haleine qui a été une réelle aventure de par mon déracinement de la France et de mes proches, mais aussi par cette décision incroyable de poursuivre mes études, accompagnée de mes enfants en bas âge. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été présentes à mes côtés durant ce doctorat et qui m'ont apporté l'aide et le soutien nécessaires à l'aboutissement de mes ambitions.

Tout d'abord, je souhaite témoigner toute ma reconnaissance et gratitude à ma chère directrice de thèse, Nadia Gosselin qui est une personne admirable empreinte d'humanité. Je me souviens encore avoir été marquée par le calme que tu dégageais lors de notre rencontre sur Skype, ce qui s'est avéré une source d'apaisement tout au long de ce doctorat. Merci pour ta sensibilité à ma situation personnelle, ton soutien financier, tes précieux conseils et ton suivi qui m'ont permis d'atteindre tous les objectifs de ce doctorat à double ambition. Je te remercie pour l'opportunité que tu m'as accordé de travailler dans un laboratoire chevronné sur un sujet qui me fascine depuis longtemps, le sommeil. La qualité et la maîtrise de ton travail sont une réelle source d'inspiration qui pousse à se surpasser. Merci pour ton sens de la pédagogie et ton accessibilité grâce à quoi j'ai tant appris. M'accueillir en tant qu'étudiante m'a aussi permis de poursuivre dans un programme de renommée ma deuxième passion, la neuropsychologie. Lorsque je parle de toi à mon entourage, tous me disent que tu es un don du ciel, je ne peux que le confirmer !

Je tiens également à remercier sincèrement Caroline Arbour, qui était au départ ma brillante collègue de bureau au post-doc et qui a fini par m'offrir une co-direction pour ces dernières années. Ta belle personnalité, ton humour, ta créativité et ta vivacité d'esprit sont contagieux ! Merci de m'avoir accompagné dans la complexité du recrutement des survivants d'un TCC grave. Merci pour ton implication dans mon projet, ton expertise sur la population des TCC, ta disponibilité et tes pertinents retours qui ont contribué à la qualité de cette thèse.

Je tiens également à remercier vivement l'incroyable équipe de recherche pour leurs apports dans mes travaux de thèse. Merci à Hélène Blais, qui a été une ressource considérable dans l'acquisition des données de polysomnographie. Merci pour ta disponibilité, tes explications et

ton efficacité face à mes multiples demandes. Jean Paquet, tu as été d'un appui considérable dans la maîtrise de l'actigraphie et des analyses statistiques, merci. Cynthia Thompson, un énorme merci pour la révision de mes écrits. Marie Dumont, Julie Carrier et Guido Simonneli merci pour votre apport de qualité dans la révision de mes articles de thèse. Vous m'avez tous marqué par votre gentillesse et accessibilité.

Merci aussi à mes collègues du projet Trauma, Catherine, Erlan et Solenne, des personnes intelligentes, chaleureuses et toujours disponibles pour mettre aux profits de tous leurs habiletés personnelles. Ce fut un réel plaisir de travailler et d'apprendre avec vous. J'ai aussi une pensée pour mes autres collègues de labo du projet Apnée, Katia, Andrée-Anne, Sirin et Marie-Ève qui ont été très généreuses dans leurs conseils pour mener à bien ce doctorat. Échanger et passer du temps avec vous était une touche de fraîcheur !

Merci à mes mentors en neuropsychologie, Élisabeth Perreau-Linck et Geneviève Duchesne qui ont été des alliées remarquables pour compléter ma formation clinique et qui m'ont poussé par leurs encouragements et conseils à poursuivre mes efforts pour terminer cette thèse. Merci aussi à mes collègues de cohorte pour votre belle solidarité.

J'ai bien évidemment une pensée pour ma famille et mes amis. Je remercie du fond du coeur mes parents qui m'ont élevé et toujours pousser à aller plus loin. Vous avez vécu la guerre, le déracinement de votre pays d'origine et vous n'avez jamais cessé de travailler fort pour mes frères et moi. Vous êtes un exemple de courage, de résilience et une leçon de vie pour se rappeler que rien n'est acquis. C'est à vous que je dois la personne que je suis aujourd'hui. Mes frères et mes belles-soeurs, merci d'être présents pour moi, même avec l'océan qui nous sépare. Vous n'avez pas hésité à venir me prêter main-forte lorsque j'en avais besoin et me rendre visite au cours de ces années de doctorat. Je suis privilégiée de vous avoir à mes côtés. Merci à ma famille élargie et à mes amis à qui je tiens beaucoup, pour leur présence dans ma vie, pour leurs pensées et leurs encouragements. Merci du fond du coeur à Amina qui s'est occupée comme une deuxième maman de mon bébé qui n'avait que 2 mois au début du doctorat. Merci à Anna et ses proches, ma famille d'accueil. Votre générosité, affection et attention ont tellement facilité notre installation au Québec.

Je termine finalement par le plus important, mon partenaire de vie, Bilal. Je ne sais pas par où commencer pour décrire ton soutien inconditionnel. Ton optimisme sans égal nous a permis de tenir malgré la distance de l'océan et du continent européen! Tu as été une source d'oxygène au cours des dernières semaines de rédaction en plein confinement. Ton grand coeur et ta facilité à relativiser les difficultés rencontrées au quotidien permettent de gravir des montagnes! Merci pour ta présence, ton soutien, ton attention et tes paroles réconfortantes qui embellissent notre vie. Abdallah et Jana, merci pour ce que vous êtes. Du haut de vos 8 et 5 ans vous avez grandi avec ma thèse et moi. Vos questions et votre regard d'enfant ont bouleversé ma vision de la vie.

# Chapitre I : Introduction



# 1. Problématique

Le traumatisme craniocérébral (TCC) modéré-sévère ébranle le fonctionnement d'un individu de façon significative et souvent permanente (Wilson et al., 2017). La première année suivant la survenue d'un TCC modéré-sévère est généralement considérée comme une période critique de récupération neurologique et fonctionnelle (Sandhaug et al., 2015; Spitz et al., 2012). Passé ce délai, la phase chronique du TCC débute avec la persistance d'un large éventail de séquelles physiques, cognitives et psychologiques chez au moins la moitié des survivants (Forslund et al., 2017; Stocchetti & Zanier, 2016). Ces séquelles ont de lourdes conséquences sur les activités de la vie quotidienne et le devenir socio-professionnel, et affectent la qualité de vie des individus ayant subi un TCC modéré-sévère, ainsi que celle de leurs proches (Cuthbert et al., 2015; Goverover et al., 2017; Takada et al., 2016). Plus particulièrement, les perturbations cognitives et la fatigue mentale qui y est souvent associée ont été identifiées comme des prédicteurs centraux dans l'incapacité à reprendre les études ou le travail post-TCC (Mani et al., 2017; Palm et al., 2017; Scaratti et al., 2017). La prise en charge de ces difficultés diurnes qui apparaissent se pérenniser au fil des années après la survenue du TCC est toutefois grandement limitée (Corrigan & Hammond, 2013; Wilson et al., 2017).

Un potentiel facteur contributif aux difficultés diurnes rencontrées à la suite d'un TCC modéré-sévère est la présence de perturbations du sommeil et de l'éveil. En effet, parmi toutes les séquelles pouvant découler d'un TCC modéré-sévère, les difficultés de sommeil (p.ex. longue latence d'endormissement, éveils nocturnes, sommeil non récupérateur) et d'éveil (p.ex. somnolence diurne, besoin de faire des siestes) figurent parmi les plaintes les plus fréquentes (Cantor et al., 2012; Fogelberg et al., 2012; Ponsford et al., 2013). Le sommeil étant crucial pour restaurer l'énergie diurne et favoriser les capacités cognitives (Raven et al., 2018), un sommeil perturbé a le potentiel d'avoir des répercussions plus importantes et néfastes chez des personnes ayant subi une lésion cérébrale grave (Chokroverty & Provini, 2017). Le tableau clinique associé au TCC modéré-sévère comporte par ailleurs une multitude de comorbidités neurologiques, sensorielles, comportementales et affectives (Corrigan & Hammond, 2013; Wilson et al., 2017), toutes connues pour avoir des interactions étroites avec le sommeil (Gosselin & Baumann, 2017; Ouellet et al., 2015). En dépit de l'importance du sommeil dans le quotidien des individus ayant subi un TCC, la nature, l'étendue et l'étiologie des perturbations du sommeil et de l'éveil, ainsi

que leurs effets sur les capacités cognitives durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère demeurent mal compris (Grima, Ponsford, Rajaratnam, et al., 2016; Larson, 2018; Mantua et al., 2018; Mathias & Alvaro, 2012; Sandsmark et al., 2017). L'étude des perturbations du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère constitue dès lors non seulement une priorité de recherche, mais aussi une cible thérapeutique incontournable dans la prise en charge de ces patients.

## **2. Le traumatisme craniocérébral**

### **2.1 Prévalence et facteurs de risque**

Le TCC modéré-sévère est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale puisqu'il constitue une des premières causes de mortalité chez les jeunes adultes et d'invalidité à tous les âges (Maas et al., 2017; Nguyen et al., 2016). Aux États-Unis, l'incidence annuelle du TCC toutes sévérités confondues est estimée à 600/100 000 personnes, avec une prévalence de 90% de TCC léger (Langlois et al., 2011). Bien que seulement 10% des TCC soient de gravité modérée-sévère, ils contribuent à la majorité des décès, des dommages à long terme et des coûts associés. En effet, environ 116 000 Américains âgés de plus de 16 ans survivent chaque année à un TCC modéré-sévère (Corrigan et al., 2012) et au moins la moitié développeront des atteintes permanentes ou des séquelles chroniques (Corrigan et al., 2014; Langlois et al., 2011; Wilson et al., 2017).

Au Canada, environ 25 000 hospitalisations associées à la survenue d'un TCC sont recensées chaque année, dont 8% qui conduisent à des décès (Fu et al., 2015). Les hospitalisations pour cause de TCC enregistrées entre 2006 et 2010 indiquent que les jeunes hommes sont les plus touchés par la survenue d'un TCC, mais le taux d'hospitalisation est en augmentation chez les personnes âgées (> 65 ans) (Fu et al., 2015). Les chutes et accidents de la route sont les principales causes de TCC. Une augmentation significative de TCC consécutif à une chute est par ailleurs recensée, de même qu'une augmentation du TCC sévère (Fu et al., 2015). Au Québec, 6 089 patients avec un diagnostic de TCC modéré ou sévère ont été admis entre 2013-2016 avec un portrait épidémiologique comparable à celui obtenu à l'échelle nationale (INESSS, 2019). Les principaux facteurs de risque associés à la survenue d'un TCC

sont l'âge (15 à 25 ans, > 65 ans), un faible statut économique ou niveau d'études, ainsi que des problèmes de toxicomanie (p.ex. drogues, alcoolisme) (Maas et al., 2017; Nguyen et al., 2016).

## 2.2 Définition et diagnostic

Le TCC se définit par une altération du fonctionnement cérébral ou toute autre indication d'une pathologie cérébrale causée par une force externe (Menon et al., 2010). La force externe qui affecte le cerveau résulte d'un objet qui frappe ou est frappé par la tête, ou d'un phénomène d'accélération/décélération du cerveau. L'altération du fonctionnement cérébral est constatée par l'histoire du traumatisme et l'examen clinique, et implique au moins un des symptômes suivants : une période de dégradation ou perte de conscience, une altération de l'état mental (p.ex. confusion, désorientation), une perte de mémoire pour les événements qui précèdent (amnésie rétrograde) ou suivent (amnésie posttraumatique) la survenue du TCC, et des déficits neurologiques (p.ex. déficit sensoriel, paralysie, aphasie, perte d'équilibre, perte de vision). La pathologie cérébrale réfère à la présence de dommages cérébraux qui est confirmée par l'observation visuelle directe (p.ex. plaie, contusion importante du cuir chevelu) ou des techniques de neuroimagerie et de laboratoire.

La démarche diagnostique comprend également une évaluation de la sévérité du TCC selon trois niveaux de gravité : léger, modéré ou sévère. Différents paramètres cliniques sont considérés pour déterminer la gravité du TCC, le principal étant l'évaluation du niveau de conscience à partir de l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) (Teasdale & Jennett, 1974). Brièvement, le score au GCS repose sur le niveau de réactivité visuelle, verbale et motrice du patient immédiatement après l'accident ou à l'arrivée aux urgences de l'hôpital. Le score total obtenu varie entre 3 (coma profond) et 15 (éveillé, discute normalement et répond aux consignes). Un score au GCS entre 13 et 15 est associé à un TCC léger, entre 9 et 12 à un TCC modéré et entre 3 et 8 à un TCC sévère. La sévérité du TCC peut être prédite de façon plus précise en prenant en compte, en plus du score au GCS, la durée de la perte de conscience initiale et de l'amnésie post-traumatique (APT), ainsi que la présence d'une lésion à l'imagerie cérébrale ou de déficits neurologiques focaux (Rosenfeld et al., 2012). Le tableau 1 représente la classification de la sévérité du TCC selon l'évaluation des différentes variables clinique énumérées. Contrairement au TCC léger, où l'altération de la conscience est de courte durée, le

TCC modéré-sévère se caractérise par une perte de conscience de 30 minutes à plus de 24h, une imagerie cérébrale et un examen neurologique positif, ainsi qu'une durée d'APT variant d'une journée à plusieurs semaines.

**Tableau 1.** Classification de la gravité du TCC

Caractéristiques	TCC léger	TCC modéré	TCC sévère
<b>Glasgow Coma Scale</b>	13-15	9-12	3-8
<b>Perte de conscience</b>	0-30 min	30 min à 24h	> 24h
<b>Imagerie cérébrale</b>	Positive ou négative	Généralement Positive	Positive
<b>Examen neurologique</b>	Possible signes focaux	Signes focaux	Signes focaux
<b>Amnésie post-traumatique</b>	< 24h	1- 4 jours	Plusieurs semaines

min : minute ; h: heures

Compte tenu de la force de l'impact lors d'un TCC modéré-sévère, il est fréquent pour les patients de subir d'autres blessures au corps (p.ex. fractures, lésions viscérales). La présence d'un polytraumatisme influence le portrait clinique global et l'évolution du TCC (Leong et al., 2013; McDonald et al., 2016). L'évaluation de la nature et sévérité des traumatismes extracérébraux est ainsi importante lors de la démarche diagnostique. L'*Abbreviated Injury Scale* (AIS) est l'échelle la plus utilisée pour classer les lésions anatomiques selon leur localisation (c.-à-d. tête et cou, face, thorax, abdomen, membres, surface externe) et sévérité (système de cotation allant de 1 : lacérations mineures à 6 : mortelle) (Baker & O'Neill, 1976). Un score d'AIS est obtenu pour les différentes régions du corps, incluant s'il y a lieu le TCC. Un score global et unique de sévérité du polytraumatisme, l'*Injury Severity Scale* (ISS), peut ensuite être dérivé à partir des trois scores d'AIS appartenant aux trois régions corporelles les plus touchées. Le score d'ISS s'étend de 1 (polytraumatisme léger) à 75 (polytraumatisme fatal) et est significativement corrélé à la mortalité, au développement de morbidités, à la durée d'hospitalisation et à la reprise d'un travail à long terme (Chien et al., 2017; Lesko et al., 2013).

### 2.3 Pathophysiologie

Le TCC résulte de lésions primaires du tissu cérébral survenant au moment de l'impact, et de lésions secondaires déclenchées par une cascade d'événements biochimiques dans les minutes, heures et jours suivant le traumatisme initial (Greve & Zink, 2009; Prins et al., 2013).

La nature, l'étendue et la sévérité des lésions sont spécifiques à chaque TCC selon les forces mécaniques appliquées lors de l'impact. Les neurones et les axones peuvent ainsi subir des étirements, écrasements et cisaillements associés au phénomène du coup-contrecoup (point d'impact et côté opposé du cerveau touché) ou de l'accélération-décélération (cerveau secoué, possible rotation) dans la boîte crânienne.

Les dommages primaires relevés peuvent être focaux (p.ex. fracture du crâne, écrasement et lacération intracérébrale) ou diffus (p.ex. lésions axonales diffuses). Les tissus lésés par les dommages primaires causent de façon différée des réactions métaboliques (Greve & Zink, 2009; Prins et al., 2013). Les plus fréquentes sont l'accumulation de sang (hématomes) ou d'œdème à l'intérieur du cerveau ou entre le cerveau et la boîte crânienne, ce qui augmente le volume cérébral. La compression du cerveau par l'hématome ou l'œdème peut entraîner une ischémie, soit une diminution de la vascularisation et de l'oxygénation du tissu cérébral, suivie d'une cascade biochimique inflammatoire et une possible mort des neurones et axones concernés. Les dommages secondaires associés au TCC jouent un rôle crucial dans le devenir des patients. Ils peuvent conduire à des modifications pathologiques et permanentes de la structure cérébrale (Bramlett & Dietrich, 2015; Green et al., 2014; Johnson et al., 2013). Des marqueurs biologiques inflammatoires (p.ex. niveau élevé d'activation microgliale et de concentration de cytokines pro-inflammatoires) et de dégénérescence cérébrale (p.ex. accumulation de protéines bêta-amyloïdes et tau) ont ainsi été mesurés plusieurs années après la survenue d'un TCC modéré-sévère. Dans le même sens, les études longitudinales par imagerie cérébrale montrent une réduction de la matière grise et surtout, de la matière blanche, dès la phase aiguë du TCC modéré-sévère, avec une atrophie qui apparaît progresser au fil des années post-TCC (Adnan et al., 2013; Dinkel et al., 2014; Farbota et al., 2012; Green et al., 2014; Håberg et al., 2015; Johnson et al., 2013). Ces dommages de la structure cérébrale sont diffus et peuvent se retrouver dans les régions corticales (principalement le cortex frontal, temporal, pariétal) et sous-corticales (gyrus cingulaire et parahippocampique, hippocampe, insula, noyau caudé et cervelet), ainsi que les faisceaux majeurs de matières blanches, tels que le corps calleux et les faisceaux thalamo-corticaux. On notera que les régions cérébrales (p.ex. hypothalamus, noyau suprachiasmatique) associées à la régulation du sommeil sont dès lors particulièrement vulnérables à la survenue d'un TCC modéré-sévère (Valko et al., 2015). De façon plus globale, les lésions neurologiques et

changements neuro-pathophysiologiques associés au TCC modéré-sévère accroissent de façon importante la vulnérabilité cérébrale et la morbidité. Il n'est dès lors pas étonnant de constater que le TCC modéré-sévère entraîne une myriade complexe de séquelles.

## **2.4 Évolution, séquelles à long terme et comorbidités**

Il existe une importante hétérogénéité dans la nature, la sévérité et l'évolution des symptômes à la suite d'un TCC. Cette dernière est significativement influencée par les variables cliniques associées au TCC, à savoir la gravité et localisation des lésions cérébrales et la présence de complications médicales (Imen et al., 2015; Kulesza et al., 2015; Nangunoori et al., 2012). Plus faible sera le score au GCS, plus profond sera le coma et plus le risque de développer des séquelles neurologiques permanentes est élevé. Au-delà du score au GCS, la durée de l'APT, ainsi que les déficits cognitifs et comportementaux ont été identifiés comme des facteurs prédictifs robustes du fonctionnement à long terme (Forslund et al., 2019; Forslund et al., 2017; Ponsford et al., 2016; Spitz et al., 2012). Les variables propres à l'individu, telles que le bagage génétique, l'âge de survenue du traumatisme, la présence d'antécédents neurologiques, l'abus de substances, la personnalité, et la qualité de l'environnement personnel et social sont aussi des facteurs contributifs au pronostic du TCC (Imen et al., 2015; Kulesza et al., 2015; Nangunoori et al., 2012). Malgré la variabilité interindividuelle face au pronostic associé au TCC, la majeure partie (85%) de la récupération cognitive et fonctionnelle des patients ayant subi un TCC modéré-sévère a lieu au courant des 6 mois qui suivent la survenue du TCC (Christensen et al., 2008; Zelnick et al., 2014). Passé ce délai, une récupération peut encore être observée jusqu'à un an post-TCC (Forslund et al., 2017; Lippert-Gruner et al., 2007).

Des séquelles, physiques, cognitives, affectives et comportementales sont fréquemment observées au-delà de la première année suivant la survenue d'un TCC modéré-sévère. Sur le plan physique, des séquelles sensorimotrices (p.ex. troubles de la coordination motrice et des praxies du langage, pertes sensorielles) sont retrouvées chez au moins 2/3 des survivants (Walker & Pickett, 2007) et une large proportion (~50%) d'individus avec un TCC modéré-sévère développe une douleur chronique (c.-à-d. douleur persistante plus de 3 mois ou au-delà de la période de guérison attendue) (Bouferguène et al., 2019; Sullivan-Singh et al., 2014). Sur le plan cognitif, les habiletés cognitives supérieures (p.ex. exécutives, attentionnelles, langagières) sont

touchées selon différents niveaux de sévérité chez la majorité des survivants d'un TCC modéré-sévère (Rabinowitz & Levin, 2014). Ces troubles cognitifs s'accompagnent souvent de changements sur le plan de la régulation du comportement (p.ex. désinhibition, impulsivité) et des affects (p.ex. variation de l'humeur) par rapport au comportement pré-TCC (Arciniegas & Wortzel, 2014; Hicks et al., 2017). On notera également que la survenue d'un TCC modéré-sévère ébranle les sphères familiales, sociales, éducatives et professionnelles, ce qui peut favoriser l'isolement et le développement de symptômes anxio-dépressifs et de conduites addictives (Sigurdardottir et al., 2009).

La phase chronique du TCC modéré-sévère, soit au-delà de la première année suivant le traumatisme, a longtemps été considérée comme une période de stabilisation clinique. La littérature scientifique récente pointe toutefois vers des changements dans les séquelles à long terme, suggérant que le TCC est une maladie chronique, progressive et changeante dans le temps (Chan et al., 2017; Wilson et al., 2017). L'apparition de nouvelles incapacités, l'exacerbation de difficultés fonctionnelles existantes, ainsi que l'augmentation de la mortalité ont été montrées au fil du temps, soit à 2, 5, 10 et 20 ans post-TCC (Wilson et al., 2017). La présence de comorbidités (c.-à-d. l'existence d'une ou plusieurs maladies en plus d'une première maladie chronique) est ainsi fréquente à travers la population des individus vivant avec un TCC. Plus particulièrement, des études longitudinales et épidémiologiques indiquent que la survenue d'un seul ou de plusieurs TCC augmente significativement le risque (de 26 à 50%) de développer des maladies neurodégénératives (Fann et al., 2018; Gardner et al., 2014; Perry et al., 2016). L'occurrence d'accidents vasculaires cérébraux (Burke et al., 2013; Chen et al., 2011) et d'épilepsie post-traumatique (Agrawal et al., 2006; Perry et al., 2016) est également plus élevée chez les personnes ayant subi un TCC par rapport à la population générale. Le TCC modéré-sévère est également reconnu comme un possible facteur déclencheur de maladies psychiatriques (p.ex. dépression, psychose) en particulier chez les patients ayant des antécédents psychologiques (Perry et al., 2016; Sullivan-Singh et al., 2014).

## **2.5 Séquelles cognitives**

Des atteintes cognitives persistent chez au moins 65% des adultes atteints d'un TCC modéré-sévère (Azouvi et al., 2017; Rabinowitz & Levin, 2014; Vasquez et al., 2018). La

sévérité de cette atteinte cognitive est associée à la sévérité des dommages neuro-anatomiques, tel que démontré par de nombreuses études (Arenth et al., 2014; Dinkel et al., 2014; Håberg et al., 2015; Kim et al., 2014; Konstantinou et al., 2016; Levine et al., 2013; Spitz et al., 2013). La nature des dysfonctions cognitives est quant à elle principalement associée aux lésions axonales focales et diffuses concentrées dans les régions cérébrales antérieures (Konstantinou et al., 2016; Konstantinou et al., 2018). Il n'est alors pas étonnant de constater que les séquelles cognitives post-TCC touchent les principaux domaines cognitifs impliquant le cortex frontal, soit la mémoire épisodique, les fonctions attentionnelles et les fonctions exécutives (Azouvi et al., 2017; Rabinowitz & Levin, 2014).

### *Mémoire épisodique*

Les difficultés de mémoire épisodique (c.-à-d. la mémorisation consciente d'informations autobiographiques et contextuelles, par opposition à la mémoire sémantique des faits et concepts) constituent la plainte cognitive la plus fréquemment rapportée par les adultes ayant subi un TCC modéré-sévère et leurs proches (Azouvi et al., 2017; Rabinowitz & Levin, 2014; Vakil et al., 2019). En effet, dans une étude prospective récente incluant 147 adultes ayant subi un TCC modéré-sévère, 67,5% de l'échantillon rapportait des plaintes de mémoire à 4 ans post-TCC (Jourdan et al., 2016). Ces difficultés interfèrent particulièrement avec les nouveaux apprentissages et la réintégration professionnelle.

Les études utilisant des tests neuropsychologiques standardisés montrent également de façon constante de plus faibles performances d'encodage (c.-à-d. apprentissage d'une nouvelle information) et de récupération (c.-à-d. rappel spontané de l'information apprise) d'informations de type visuelle ou verbale nouvellement apprises chez des adultes ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à des participants contrôles en bonne santé (Vakil et al., 2019). La consolidation de l'information à long-terme (c.-à-d. maintien de l'information apprise sur une longue période de temps) apparaît également altérée à la suite d'un TCC, tel qu'indiqué par un taux d'oubli plus rapide chez des participants ayant subi un TCC modéré-sévère comparativement à un groupe contrôle (Vakil et al., 2019).

Les mécanismes explicatifs des déficits en mémoire épisodique post-TCC demeurent débattus dans la littérature. Les processus d'encodage et de récupération de l'information en mémoire seraient sous-tendus par de vastes circuits neuronaux incluant l'hippocampe et le lobe



frontal (Azouvi et al., 2017). L'hippocampe serait impliqué dans le traitement de l'information, la détection de la nouveauté et la récupération des détails contextuels, tandis que le cortex préfrontal assurerait les aspects stratégiques de la mémorisation. Le recours à des stratégies inefficaces d'apprentissage, la sensibilité à l'interférence, ainsi que des capacités de mémoire de travail (c.-à-d. espace mental pour retenir et manipuler l'information traitée) et d'imagerie mentale appauvris par rapport à des adultes en bonne santé ont ainsi été identifiés comme des facteurs interférant avec les habiletés d'encodage et de récupération de l'information à la suite d'un TCC (Azouvi et al., 2017). La consolidation de l'information à long terme serait quant à elle principalement sous-tendue par les circuits thalamo-corticaux (Wagner et al., 2019). Les études indiquent par ailleurs un rôle central du sommeil dans l'encodage et la consolidation à long terme de nouvelles informations chez l'adulte en santé (Rasch & Born, 2013), son implication dans les séquelles mnésiques chez les survivants d'un TCC modéré-sévère n'est toutefois pas connue à ce jour.

### ***Fonctions attentionnelles***

La lenteur mentale et les difficultés de concentration figurent parmi les secondes plaintes cognitives les plus fréquentes à distance d'un TCC modéré-sévère après les difficultés de mémoire, avec une prévalence de 56,7% (Jourdan et al., 2016). Sur le plan neuropsychologique, l'attention est une fonction cognitive multimodale qui comprend différents sous-domaines, notamment l'alerte phasique (c.-à-d. la vigilance, soit mobiliser rapidement ses ressources attentionnelles en réponse à un stimulus), l'attention soutenue (c.-à-d. rester attentif pendant une longue durée), l'attention sélective (c.-à-d. sélectionner l'information pertinente sans se laisser distraire) et l'attention divisée (c.-à-d. partager son attention sur plusieurs tâches simultanément) (Van Zomeren & Brouwer, 1994). La vitesse de traitement de l'information qui correspond au rythme avec lequel différentes opérations mentales sont exécutées est une fonction cognitive distincte qui interagit grandement avec la mobilisation de l'attention.

Les études utilisant des tests standardisés démontrent de façon constante un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information chez les adultes ayant subi un TCC modéré-sévère en comparaison à un groupe contrôle (Azouvi et al., 2017; Dymowski et al., 2015). Il est intéressant de préciser que les adultes ayant subi un TCC modéré-sévère ne commettent pas plus d'erreurs que les participants contrôles aux épreuves mesurant la vitesse de traitement de l'information.

Les individus ayant subi un TCC modéré-sévère doivent donc possiblement déployer un effort cognitif supplémentaire lors du traitement de l'information pour parvenir à un niveau de précision équivalent à des participants sans TCC.

Les études qui ont investigué les capacités attentionnelles durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère montrent des résultats variables selon la complexité de la tâche et/ou l'effet de surcharge associé à la lenteur de traitement de l'information (Beaulieu-Bonneau et al., 2017; Ben-David et al., 2011; Dymowski et al., 2015; Sinclair et al., 2013; Ziino & Ponsford, 2006). Lors de tâches simples mesurant le temps de réaction, l'alerte phasique apparaît équivalente chez des adultes ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à un groupe contrôle (Azouvi et al., 2017). En revanche, la mobilisation des ressources attentionnelles, à court terme, à long terme et de façon sélective semble altérée lors de tâches longues et exigeantes (p.ex grande quantité d'information à traiter, organisation de l'information et planification nécessaires) chez les personnes ayant subi un TCC modéré-sévère, toujours en comparaison à des contrôles (Azouvi et al., 2017). Une surcharge cognitive associée aux difficultés exécutives est ainsi également à considérer.

### ***Fonctions exécutives***

Les fonctions exécutives désignent un ensemble de processus cognitifs de haut niveau, tels que la mémoire de travail, la flexibilité mentale, l'inhibition de la pensée et des comportements, ainsi que la planification et l'organisation de tâches, tous essentiels pour l'autorégulation de la pensée et du comportement et pour le déploiement de stratégies adaptées et efficaces en situation de résolution de problème. Les habiletés exécutives sont ainsi toujours sollicitées lors d'action orientée vers un but. Les plaintes exécutives sont fréquentes (30 à 49%) durant la phase chronique du TCC modéré-sévère et se caractérisent notamment par de l'impulsivité-hyperactivité, un manque d'initiative, des capacités de prise de décision appauvries, une intolérance aux bruits, ou encore des comportements changeants et/ou inadaptés (Azouvi et al., 2017; Jourdan et al., 2016; Vasquez et al., 2018). Comme pour l'attention, l'utilisation de tests standardisés évaluant l'intégrité des habiletés exécutives à distance d'un TCC modéré-sévère montre des difficultés exécutives significatives lors d'épreuves plus complexes qui nécessitent un effort cognitif important (Azouvi et al., 2017). Des erreurs de persévérations, une sensibilité

accrue à l'interférence, ainsi qu'une lenteur de planification ont notamment été objectivées durant la phase chronique du TCC modéré-sévère.

Un affaiblissement de l'outillage cognitif est ainsi observé durant la phase chronique du TCC modéré-sévère. Les ressources cognitives disponibles semblent diminuer plus rapidement lors de l'exécution de tâches, ce qui peut se solder par une surcharge cognitive. Les séquelles cognitives post-TCC peuvent dès lors contribuer à la fatigue quotidienne ressentie chez les survivants d'un TCC modéré-sévère. Cette hypothèse sera explorée davantage dans la discussion.

## **2.6 Prise en charge des séquelles post-TCC**

Face aux multiples séquelles associées au TCC modéré-sévère, une période de réadaptation intensive est généralement entamée au congé de l'hôpital. Au Québec, le programme de réadaptation de l'Institut National D'excellence En Santé et En Services Sociaux (INESSS) implique une équipe interdisciplinaire avec, selon les besoins, ergothérapeute, physiothérapeute, orthophoniste, neuropsychologue, travailleur social et médecin (INESSS, 2016). Des interventions rééducatives qui visent à résorber, atténuer ou compenser les déficits physiques, cognitifs, comportementaux et affectifs sont prodiguées par les différents professionnels pour favoriser la récupération fonctionnelle et le retour au domicile. On notera que stimuler les fonctions cognitives supérieures (attention, mémoire, résolution de problème) est central dans la rééducation pour favoriser l'efficacité des autres interventions. Les enjeux adaptatifs et psychologiques associés au TCC sont aussi importants et un suivi psychologique au patient et à sa famille peut être offert. La révision du guide de pratique clinique de l'INESSS (2016) indique également de nouvelles priorités lors de la réadaptation, notamment le traitement de la fatigue, des troubles du sommeil et de la douleur. Des interventions non pharmacologiques telles que la thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie et la gestion de la douleur peuvent être envisagées. L'apprentissage de stratégies d'économie de l'énergie pour la fatigue et de la psychoéducation visant à améliorer l'hygiène de sommeil sont d'autres approches offertes en réadaptation. La phase de retour à la maison est accompagnée par une équipe de professionnels offrant des services dans le milieu de vie. La réintégration socioprofessionnelle qui inclut notamment le développement de stratégies physiques, cognitives, comportementales et de

communication est également un volet qui est couvert par le programme de réadaptation. Ces phases occupent généralement la première année suivant le trauma. Le guide de pratique clinique de l'INESSS recommande également un suivi psychosocial et médical sur le long terme au besoin.

La prise en charge pharmacologique des séquelles associées au TCC modéré-sévère est également courante et privilégiée pour tenter de favoriser la réadaptation et la réintégration dans le milieu de vie (Arciniegas & Wortzel, 2014; Hammond et al., 2015; Traeger et al., 2020). Face aux séquelles résiduelles, une grande proportion d'adultes ayant subi un TCC modéré-sévère continue de prendre des médicaments plusieurs années après la survenue du TCC (Yasseen et al., 2008). Les psychostimulants, antidépresseurs, anxiolytiques, anticonvulsifs, antipsychotiques et antidouleurs font partie des classes de médicaments les plus fréquemment utilisées à long terme (Cantor et al., 2012; Ponsford et al., 2013; Wiseman-Hakes C, 2016; Yasseen et al., 2008). Ces agents psychotropes visent la régulation des neurotransmetteurs du système nerveux central, perturbée suite au TCC.

Plus précisément, les psychostimulants de type méthylphénidate favorisent la libération de la dopamine et norépinephrine impliquée notamment dans la régulation de la motivation, l'humeur, la vigilance et le sommeil. Ces psychostimulants sont principalement prescrits à la suite du TCC pour atténuer les déficits attentionnels (Traeger et al., 2020). Des effets bénéfiques sur la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective, la mémoire et le langage ont été montrés à la suite de leur utilisation à distance du TCC. Les psychostimulants peuvent aussi être indiqués pour favoriser l'éveil et diminuer la somnolence post-TCC (Mollayeva & Shapiro, 2013). Des effets secondaires peuvent toutefois être associés à la prise de psychostimulants, tels que la diminution de l'appétit, l'augmentation de la nervosité/irritabilité et des difficultés de sommeil (p.ex. endormissement).

Les antidépresseurs utilisés en première ligne à la suite du TCC incluent les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine qui augmentent principalement la concentration de sérotonine dans le cerveau (Traeger et al., 2020). La sérotonine jouerait un rôle central dans la coordination des fonctions cérébrales et la stabilisation de l'humeur. Sa production serait par

ailleurs diminuée chez les personnes souffrant de dépression ou d'agressivité. Les antidépresseurs prescrits à la suite du TCC peuvent atténuer les difficultés affectives et comportementales. On notera toutefois qu'ils peuvent interférer sur les fonctions circadiennes et de fait perturber notamment la qualité du sommeil-éveil (p.ex. insomnie, somnolence diurne) (Mollayeva & Shapiro, 2013). Des changements dans l'architecture du sommeil (p.ex. plus d'éveils après l'endormissement, diminution du sommeil paradoxal) sont aussi relevés à la suite de la prise d'antidépresseurs (Mollayeva & Shapiro, 2013).

Les anxiolytiques benzodiazépines dont le mode d'action est proche de celui des anticonvulsifs sont d'autres types de tranquillisants qui peuvent être prescrits pour aider les séquelles neurocomportementales post-TCC. C'est particulièrement ses effets de relaxant musculaire pour atténuer la douleur, et de somnolence pour favoriser le sommeil qui sont utilisés chez les survivants d'un TCC (Traeger et al., 2020). Une augmentation de la durée du sommeil et une réduction des éveils nocturnes sont relevées suite à la prise de benzodiazépines, mais avec des modifications de l'architecture du sommeil (Mollayeva & Shapiro, 2013). La prise d'anxiolytique benzodiazépine n'est toutefois pas recommandée en première ligne à la suite d'un TCC en raison d'effets délétères sur la mémoire (Driver & Stork, 2018).

D'autres médicaments psychoactifs, tels que les anticonvulsifs et les antipsychotiques ont montré des effets bénéfiques pour atténuer les symptômes cognitifs, psychologiques et comportementaux post-TCC (Traeger et al., 2020). Les anticonvulsifs ont pour fonction initiale de prévenir les crises épileptiques. Ils favorisent l'équilibre du système nerveux en augmentant l'activité du neurotransmetteur GABA (principal inhibiteur du système nerveux central). Ils sont ainsi indiqués dans différentes conditions qui occasionnent de l'agitation, telles qu'à la suite d'un TCC. Des troubles digestifs, visuels, ainsi que de la difficulté à maintenir l'éveil sont de possibles effets secondaires associés à la prise d'anticonvulsifs. Les antipsychotiques agissent quant à eux sur différents neurotransmetteurs, incluant surtout la dopamine. Leurs effets secondaires sont variables sur le sommeil. Ils peuvent notamment favoriser la continuité du sommeil, et à l'inverse entrainer l'apparition de troubles du sommeil spécifiques (p.ex. somnambulisme, syndrome de jambes sans repos) (Mollayeva & Shapiro, 2013).

Les antidouleurs non psychotropes, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (p.ex. Aspirine, Ibuprofène) sont recommandés en première ligne pour traiter la douleur chronique post-TCC (Traeger et al., 2020). Bien que ces derniers aient une action locale, ils peuvent être responsables de changements physiologiques de façon indirecte (p.ex. diminution de la sécrétion de la mélatonine, changements de la température corporelle) et perturber notamment l'architecture du sommeil (Mollayeva & Shapiro, 2013). Le recours à des analgésiques opioïdes, c'est à dire qui agissent sur le système nerveux central peut être indiqué en cas de douleur plus intense chez les personnes ayant subi un TCC modéré-sévère. Les analgésiques peuvent entraîner comme effets indésirables des étourdissements et de la somnolence.

Bien que les médicaments psychotropes puissent améliorer la qualité de l'éveil et de l'humeur à la suite d'un TCC, leurs effets demeurent insuffisants et variables d'un patient à l'autre (Traeger et al., 2020). Ceci s'explique notamment par la diversité des atteintes et des systèmes neurologiques impliqués à la suite d'un TCC, mais aussi par les caractéristiques propres à chaque patient. Un autre facteur central au fonctionnement diurne est le sommeil, mais il n'est pas clair si cette fonction est préservée durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère.

### **3. Altération du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC**

L'avancement des connaissances en neurosciences a permis de démontrer le rôle vital du sommeil dans la santé physique et mentale de l'individu (pour une revue de littérature, voir Medic et al., 2017). En effet, le sommeil agit sur les mécanismes métaboliques et endocriniens qui interviennent dans de nombreuses fonctions biologiques, telles que le système hormonal impliqué dans la croissance, la régénération cellulaire et la régulation du poids (Medic et al., 2017). Le sommeil agit également sur les systèmes cardio-vasculaires et immunitaires fondamentaux pour prévenir les maladies infectieuses, vasculaires et l'hypertension (Medic et al., 2017). En outre, le cerveau actif tout au long de la période d'éveil est sans doute un des plus grands bénéficiaires d'une « bonne » nuit de sommeil. Les signes de fatigue, d'inattention et les difficultés de régulation des émotions et du comportement qui frappent une personne en situation de privation de sommeil (Goel et al., 2009; Minkel et al., 2012) supportent l'hypothèse d'un rôle récupérateur du sommeil. Plusieurs études montrent également l'implication du sommeil dans la

plasticité cérébrale et les processus de consolidation mnésiques à la base de l'apprentissage (Rasch & Born, 2013; Tononi & Cirelli, 2014). Un sommeil perturbé peut ainsi avoir des conséquences néfastes à différents niveaux de fonctionnement. Cette hypothèse suscite un intérêt grandissant particulièrement dans le contexte de maladies neurologiques où l'intégrité du cerveau est touchée, comme c'est le cas à la suite d'un TCC. Pour comprendre les éventuelles dysfonctions du sommeil rencontrées chez les survivants d'un TCC, il est nécessaire de connaître le fonctionnement normal du sommeil.

### **3.1 Sommeil normal**

Le sommeil est un état cérébral physiologique et réversible qui se caractérise par une baisse de l'état de conscience, du tonus musculaire et de la perception sensorielle. L'activité cérébrale fluctue au cours du sommeil de façon cyclique et structurée en stades de sommeil (Carskadon & Rechtschaffen, 2011). Des manifestations physiques et physiologiques spécifiques accompagnent ainsi le déroulement d'une nuit de sommeil. La polysomnographie (PSG) est considérée comme la technique d'enregistrement du sommeil par « excellence » pour capter les différents paramètres physiologiques associés aux stades de sommeil. Cet outil est constitué de l'électroencéphalographie (EEG), mesure de l'activité électrique du cerveau, de l'électromyographie (EMG), mesure de la tension musculaire et de l'électrooculogramme (EOG), mesure du mouvement des yeux. En plus des 3 paramètres de bases (EEG, EMG, EOG), il est recommandé d'ajouter des mesures du rythme cardiaque et de la respiration. Des critères standardisés reposant sur les signaux recueillis à partir de la PSG permettent de différencier les cycles et les stades de sommeil (Iber et al., 2007). La macro-architecture du sommeil (c.-à-d. l'analyse temporelle de la composition et continuité des stades de sommeil), ainsi que la microarchitecture du sommeil (c.-à-d. l'étude des phénomènes EEG et de l'activité spectrale associée) sont utilisées pour quantifier et qualifier le sommeil.

#### **3.1.1 Macro-architecture**

Le sommeil d'un adulte en santé est constitué d'une succession de cycles de sommeil d'une durée approximative de 90 minutes chacun (Carskadon & Rechtschaffen, 2011; Iber et al., 2007). Au début du cycle de sommeil apparaît le sommeil lent, composé des stades N1 et N2 (sommeil lent léger), et du stade N3 (sommeil lent profond). Le cycle de sommeil est complété par une période de sommeil paradoxal.

Le stade N1 occupe 5 à 10% du temps de sommeil total. Il correspond à la phase d'endormissement, soit de transition entre l'éveil et le sommeil. À l'EEG, l'activité alpha (8-12 Hz) produite lors de l'éveil ralentit progressivement pour laisser place au rythme thêta (4-8 Hz). Le ralentissement de l'activité cérébrale se poursuit au cours du stade N2 avec l'apparition à l'EEG de graphoéléments spécifiques : les fuseaux de sommeil ou « spindles » (bouffées d'activité de 12-16 Hz) et les complexes K (grandes ondes biphasiques). Le stade de sommeil N2 dure 10 à 25 minutes par cycle et est le plus abondant au cours de la nuit, représentant environ 50% du temps de sommeil. Au cours du stade N3, la personne tombe en sommeil profond et le réveil est plus difficile. L'activité corticale désynchronisée des précédents stades laisse la place à des ondes amples et synchrones, les ondes delta (0.5-4 Hz), d'où l'appellation anglophone *slow-wave sleep*. La durée du stade N3 est de 20 à 40 minutes par cycle et représente 15 à 20% d'une nuit de sommeil. Le sommeil paradoxal apparaît finalement avec le retour d'une activité EEG proche de celle observée à l'éveil (alpha). Le rythme bêta (13-30 Hz) observable lorsqu'un individu est attentif les yeux ouverts peut aussi apparaître au cours de ce stade. L'activité cérébrale est désynchronisée et intense, et les muscles sont atoniques. Des bouffées de mouvements oculaires rapides sont enregistrées à l'EOG. La nomenclature scientifique distingue d'ailleurs le sommeil REM (*Rapid-Eye-Movement*) caractéristique du sommeil paradoxal, du sommeil lent ou NREM (*Non-Rapid-Eye-Movement*) regroupant les autres stades de sommeil. Les rêves prennent principalement naissance au cours du sommeil paradoxal qui occupe 20 à 25% du temps de sommeil total.

Chez l'adulte jeune, une nuit de sommeil totale dure en moyenne 6 à 8 heures et est constituée de 3 à 5 cycles de sommeil, entrecoupés d'éveils brefs. Le sommeil lent profond (stade N3) prédomine en début de nuit pour diminuer progressivement. À l'inverse, le sommeil paradoxal d'une durée de quelques minutes en début de nuit s'allonge progressivement avec une proportion plus importante en fin de nuit. Les premiers cycles sont ainsi plus riches en sommeil lent profond, alors que ceux en fin de nuit sont plus riches en sommeil paradoxal. Il est toutefois important de noter que bien que la structure du sommeil soit équivalente à travers les individus, une grande variabilité intra et interindividuelle (p.ex. âge, bagage génétique, environnement, obligations) influence son organisation et sa durée. On retiendra entre autres qu'avec l'âge, le temps de sommeil total ainsi que la quantité de sommeil lent profond diminuent (Carrier et al., 2001; Lafortune et al., 2014).



La qualité et la continuité du sommeil sont estimées à partir de différentes mesures, notamment la latence d'endormissement, le temps de sommeil total, le temps total d'éveil après l'endormissement, l'efficacité de sommeil (c.-à-d. ratio entre le temps de sommeil et le temps passé au lit), ou encore le temps passé dans chaque stade de sommeil.

### **3.1.2 Microarchitecture**

La microarchitecture du sommeil nous permet de capter des événements rapides à l'EEG qui sont des indicateurs de l'activation corticale au cours du sommeil (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019). Les signaux EEG sont habituellement étudiés par l'entremise de l'analyse spectrale, soit la décomposition du signal en bandes de fréquences (c.-à-d. nombre de cycles par seconde en hertz, Hz) et amplitude (hauteur de l'onde en microvolts,  $\mu\text{V}$ ). La puissance spectrale ( $\mu\text{V}^2$ ) dérivée de la fréquence et de l'amplitude de l'onde est une mesure utilisée pour étudier l'activité globale et diffuse d'un rythme particulier. Il n'existe pas de normes quant à la puissance spectrale optimale attendue au cours du sommeil chez une personne en santé. Globalement, la puissance spectrale est dépendante de l'anatomie cérébrale et est extrêmement variable d'un individu à l'autre (Aeschbach & Borbely, 1993).

Les ondes lentes et les fuseaux de sommeil ont aussi été identifiés comme des événements EEG oscillatoires reflétant la dynamique neuronale au cours du sommeil. Les ondes lentes correspondent à un patron d'activité cyclique qui se manifeste à des rythmes lents (<1 Hz à 4 Hz) (Carrier et al., 2011). Ces oscillations visibles à l'EEG sont générées par le cortex. Elles sont constituées d'une phase négative et d'une autre positive qui suivent respectivement l'alternance entre l'hyperpolarisation (c.-à-d. inhibition de l'activité neuronale) et la dépolarisation (c.-à-d. décharge des neurones) de l'activité neuronale corticale. Cette activité, reflet de la synchronisation des neurones, jouerait un rôle récupérateur en mettant au repos les neurones impliqués dans les activités d'éveil (Rodriguez et al., 2016; Tononi & Cirelli, 2014). Les ondes lentes émergent majoritairement à l'EEG au niveau des régions frontales, puis voyagent à la surface du cortex suivant un gradient antéro-postérieur (Massimini et al., 2004). Cette organisation topographique des ondes lentes chez l'adulte suppose un besoin accru de sommeil dans les régions frontales plus actives à l'éveil. La quantité et l'amplitude des ondes lentes à l'EEG reflètent la profondeur du sommeil, elle-même dépendante de la pression homéostatique

du sommeil (Aeschbach & Borbely, 1993; Massimini et al., 2004). On retiendra également que les caractéristiques des ondes lentes apparaissent modulées par l'intégrité des structures cérébrales. En effet, les études montrent que l'amplitude de l'onde à l'EEG serait proportionnelle au nombre de neurones impliqués, tandis que la pente de l'onde à l'EEG serait hautement liée à la connectivité des neurones (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019). En d'autres termes, plus l'amplitude des ondes lentes est élevée et leur pente abrupte, plus les décharges neuronales sont synchrones, ce qui serait le signe d'un cerveau en santé.

Les fuseaux de sommeil constituent également un synchroniseur fondamental de l'activité neuronale survenant au cours du sommeil lent (Aeschbach et al., 1994; Rasch & Born, 2013). Ces bouffées d'ondes rapides sont majoritairement observées au cours du stade N2 de sommeil, mais dans une bande de fréquence distincte du rythme thêta, le rythme sigma (12-16 Hz). Des connexions réciproques entre le cortex, le noyau réticulaire et le thalamus forment la boucle thalamo-corticale à l'origine des fuseaux. Plus précisément, le noyau réticulaire du thalamus émet des bouffées de potentiel d'action vers les neurones thalamo-corticaux. Ces derniers par leurs projections vers le cortex propagent les fuseaux au niveau cortical. Les neurones corticaux projettent en retour des afférences excitatrices vers les neurones thalamiques, ce qui favorise l'activité rythmique au cours du sommeil lent. Les fuseaux de sommeil contribueraient, notamment à bloquer les afférences extérieures et maintenir la continuité du sommeil.

### **3.1.3 Régulation du cycle éveil-sommeil**

L'état d'éveil est supporté par différentes structures sous-corticales, notamment l'hypothalamus, le tronc cérébral et la formation réticulée (Chokroverty & Provini, 2017). Celles-ci renferment différents neurones aminergiques (p.ex. sérotoninergiques, hypocrétinergiques et histaminergiques) et cholinergiques qui, par leurs projections diffuses vers le cortex, stimulent l'état d'éveil. Ce réseau est appelé le circuit activateur ascendant. Le sommeil survient suite à l'inhibition des circuits neuronaux responsables du maintien de l'éveil. C'est principalement le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus qui envoie le signal d'arrêter la production des neuromodulateurs excitateurs de l'éveil. Deux processus neurophysiologiques interagissent pour moduler l'activation des circuits de l'éveil, le processus homéostatique et le processus circadien (Borbély et al., 2016; Murillo-Rodríguez et al., 2012).

Le processus homéostatique correspond au besoin en sommeil qui croît en fonction du temps passé éveillé et décroît lors de la survenue d'un épisode de sommeil (Borbély et al., 2016; Murillo-Rodríguez et al., 2012). La pression au sommeil est influencée par l'énergie métabolique consommée par les cellules neuronales à l'éveil. L'adénosine est, par exemple, un neuromodulateur produit au cours de l'éveil selon l'activité neuronale. À partir d'un certain taux, l'adénosine stimule l'activation du noyau préoptique ventrolatéral qui participe à l'inhibition des circuits neuronaux associés à l'éveil. Un marqueur électrophysiologique de la pression homéostatique est l'activité à ondes lentes (AOL), soit la puissance spectrale dans la bande de fréquence associée aux ondes lentes. Celle-ci croît au cours de l'éveil de façon exponentielle, puis se dissipe avec le sommeil de façon exponentielle (Robillard et al., 2010). L'AOL est ainsi particulièrement sensible à la durée de l'éveil et aussi du sommeil. En situation de privation de sommeil, un rebond de sommeil qui se caractérise par une augmentation de la durée et profondeur de sommeil (plus de stade N3 et d'AOL) est observé la nuit de récupération. À l'inverse, effectuer une sieste au cours de la période d'éveil diminue l'AOL lors de la nuit de sommeil subséquente (Borbély et al., 2016).

Le processus circadien correspond à l'horloge biologique située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (Borbély et al., 2016; Murillo-Rodríguez et al., 2012). Cette horloge interne permet aux activités physiques et physiologiques de l'organisme humain de suivre un rythme circadien, soit un cycle naturel qui fluctue sur une période d'environ 24h. La température corporelle, la sécrétion hormonale (p.ex. le cortisol et la mélatonine), le métabolisme ou encore le maintien de la vigilance sont des exemples d'activités biologiques qui oscillent au cours de la journée selon l'horloge interne. La modulation de l'activité circadienne suit un rythme nyctéméral, c'est-à-dire d'alternance entre le jour et la nuit, qui favorise le cycle veille-sommeil. Un marqueur endogène robuste du rythme circadien est la production de l'hormone du sommeil, la mélatonine. Le principal synchronisateur du rythme circadien est la lumière qui agit comme inhibiteur de la synthèse de la mélatonine et exerce un effet éveillant. La température, l'alimentation et l'activité physique et sociale sont d'autres facteurs externes susceptibles d'influencer le rythme circadien.

Les processus homéostatique et circadien interagissent, de sorte que l'endormissement survient lorsque la pression au sommeil est maximale et l'horloge circadienne en phase, c'est-à-dire que l'organisme est dans une conformation favorable au sommeil (p.ex. baisse de la température corporelle, de la vigilance, et de la sécrétion de cortisol) (Borbély et al., 2016). Ces deux mécanismes contribuent à réguler les horaires de sommeil et maintenir une période consolidée d'éveil d'environ 16 heures suivie d'une période consolidée de sommeil d'environ 8 heures.

Les cycles veille-sommeil peuvent être étudiés par l'entremise de l'actigraphie. Ce dispositif qui ressemble à une montre est généralement porté au poignet et comporte un accéléromètre qui détecte les mouvements moteurs de façon continue sur plusieurs jours (Martin & Hakim, 2011; Paquet et al., 2007). L'alternance des périodes d'éveil et de sommeil peut alors être extrapolée à partir des périodes d'activité (c.-à-d. forte activité motrice) et de repos (c.-à-d. faible activité motrice) recueillies. L'actigraphie offre une bonne sensibilité pour documenter les patrons de veille-sommeil (Martin & Hakim, 2011; Sadeh, 2015). Les variables de sommeil (temps de sommeil total et efficacité de sommeil) dérivées de l'actigraphie présentent par ailleurs une bonne concordance lorsque comparées aux mesures obtenues en PSG à travers la population générale (Quante et al., 2018). Des limites quant à la sensibilité de l'actigraphie sont en revanche relevées pour estimer notamment la latence d'endormissement et les périodes de sommeil diurnes (sieste) chez les personnes souffrant de troubles du sommeil (Martin & Hakim, 2011 ; Sadeh, 2015). Différents paramètres additionnels lors de la détection des périodes de sommeil sont recommandés par les experts pour augmenter la sensibilité de l'actigraphie (Boyne et al., 2013):

- l'utilisation d'un agenda de sommeil pour valider les périodes de sommeil dérivées de l'actigraphie ;
- l'inspection visuelle de changements dans l'activité motrice et l'intensité de la lumière ;
- l'utilisation d'un marqueur (bouton a pressé sur l'actigraphe) au moment du coucher et du lever.

L'actigraphe a l'avantage par rapport à la PSG d'enregistrer l'activité veille-repos sur de longues périodes au sein de l'environnement d'une personne.

### 3.1.4 Sommeil et cognition

Le rôle déterminant du sommeil sur les capacités cognitives diurnes est établi de façon robuste à travers la littérature scientifique. Les paradigmes de privation de sommeil chez les adultes en santé, ainsi que les troubles du sommeil rencontrés à travers les populations cliniques (p.ex. insomnie, apnée obstructive du sommeil) indiquent que les fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques sont particulièrement vulnérables à une altération de la quantité ou qualité de sommeil.

La privation de sommeil qu'elle soit ponctuelle ou chronique, mais aussi totale ou partielle conduit à des changements comportementaux qui se traduisent chez les jeunes adultes par un ralentissement de la vitesse de réaction, ainsi qu'une diminution des capacités d'inhibition, de flexibilité mentale, de prise de décision et de mémoire de travail (pour une revue de littérature, voir Lowe et al., 2017; Whitney et al., 2017). D'autres études suggèrent qu'une restriction de sommeil la nuit précédant une phase d'apprentissage a un effet délétère sur la capacité à encoder de nouvelles informations en mémoire épisodique (Mander et al., 2011; Walker & Stickgold, 2006; Yoo et al., 2007). Les performances en mémoire épisodique sont également significativement plus faibles chez des adultes souffrant d'insomnie par rapport à des adultes normaux dormeurs (Fortier-Brochu et al., 2012). La consolidation des nouveaux apprentissages en mémoire, quel que soit le type d'apprentissage (e.i. verbal, visuel, moteur), est aussi significativement affaiblie lorsqu'une privation de sommeil sépare les phases d'apprentissage et de restitution (Doyon et al., 2009; Mantua et al., 2016; Peigneux et al., 2004; Walker & Stickgold, 2006).

Sur le plan physiologique, de nombreuses études conduites chez des adultes en santé suggèrent que les fonctions cognitives diurnes sont dépendantes de composantes spécifiques du sommeil. La durée, continuité et succession des stades de sommeil influenceraient la consolidation mnésique nocturne. En effet, une période de sommeil riche en sommeil lent et en sommeil paradoxal est associée à une meilleure consolidation, et cela pour différents types d'apprentissage et à travers différents âges (pour une revue de littérature, voir Rasch & Born, 2013). De nombreuses études ont également montré des changements spécifiques dans les caractéristiques des ondes lentes et fuseaux au cours d'une période de sommeil suivant un

apprentissage visuel, verbal et visuomoteur, ou encore à la suite d'une tâche de mémoire de travail (Cox et al., 2012; Ferrarelli et al., 2019; Heib et al., 2013; Holz et al., 2012; Wilhelm et al., 2012). Ces modifications de la microarchitecture du sommeil post-apprentissage ont été corrélées avec les performances aux rappels post-sommeil, suggérant leurs implications dans la consolidation mnésique. Plus particulièrement les études montrent que la génération synchrone des fuseaux de sommeil et des ondulations de l'hippocampe au cours du sommeil à ondes lentes permet aux apprentissages maintenus temporairement dans l'hippocampe d'être transférées vers les aires corticales pour la création de souvenirs à long terme (Rasch & Born, 2013).

Le sommeil lent profond (Stade N3), et plus particulièrement l'AOL qui le compose, influencerait aussi particulièrement les capacités d'encodage pour les apprentissages futurs. En effet, alors qu'une diminution du sommeil lent profond induite au cours de la nuit précédant un apprentissage est associée à de plus faibles performances en mémoire épisodique (Van Der Werf et al., 2009) ou lors d'une tâche visuomotrice (Landsness et al., 2009), l'expérience inverse montre que l'augmentation de l'AOL au cours du sommeil lent profond améliore les capacités d'encodage le lendemain (Antonenko et al., 2013). L'implication du sommeil lent profond dans les habiletés exécutives et attentionnelles diurnes serait également présente. Chez des personnes âgées en santé, la diminution de l'AOL associée à l'âge est corrélée à de plus faibles capacités exécutives et attentionnelles diurnes (Mander et al., 2013). À l'inverse, une étude récente menée auprès d'adultes d'âge moyen indique que la stimulation de l'AOL pré-évaluation est associée à de meilleures performances à des tâches exécutives (mémoire de travail, fluence verbale) évaluées post-sommeil, en comparaison à un groupe contrôle apparié n'ayant pas reçu de stimulation de l'AOL au cours de leur nuit de sommeil (Diep et al., 2020).

Les fuseaux de sommeil au cours du sommeil lent, seraient quant à eux également impliqués dans le potentiel cognitif global et d'apprentissage. En effet, de nombreuses études ont montré une association entre l'activité des fuseaux de sommeil et les performances intellectuelles et de mémoire épisodique que la phase d'évaluation survienne avant ou après le sommeil (pour une revue de littérature, voir Fogel & Smith, 2011).

La macro et microarchitecture du sommeil apparaissent ainsi occuper une fonction récupératrice et active dans les processus cognitifs diurnes chez des adultes en bonne santé. On ignore toutefois la nature et l'intégrité du lien entre le sommeil et la cognition à la suite d'un TCC modéré-sévère.

### **3.2 Sommeil et éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère**

Des perturbations du sommeil et de l'éveil sont observées à travers l'ensemble du spectre de sévérité (léger à sévère) du TCC. La nature de ces troubles est extrêmement variable d'un patient à l'autre avec des symptômes pouvant s'apparenter à de l'insomnie (difficulté à initier et/ou maintenir une période consolidée de sommeil), de l'hypersomnie (besoin accru de sommeil accompagné ou non de somnolence diurne), ou encore de la somnolence diurne excessive (difficulté à maintenir une période continue d'éveil).

De nombreuses études ont émergé au cours des dernières années pour mieux comprendre les difficultés de sommeil-éveil post-TCC, mais les résultats sont grandement inconsistants et un manque de données probantes spécifiques au TCC modéré-sévère est relevé à travers les méta-analyses récentes (Grima, Ponsford, Rajaratnam, et al., 2016; Mantua et al., 2018; Mathias & Alvaro, 2012). En effet, la majorité des études regroupent des échantillons spécifiques de TCC léger ou des échantillons mixtes (gravité TCC : léger, modéré ou sévère) avec une prédominance de TCC léger. Une grande variabilité dans le temps écoulé depuis la survenue du trauma (un mois à plusieurs années post-TCC) est également présente à travers les études. Par ailleurs, les études portant sur l'insomnie et/ou l'hypersomnie à la suite d'un TCC ont principalement été menées à partir de mesures subjectives et/ou à travers des populations de TCC recrutées dans des cliniques de sommeil sur la base d'une plainte de sommeil-éveil. Ces études ne nous permettent pas de rendre compte des difficultés de sommeil et d'éveil chez les survivants d'un TCC modéré-sévère qui ne consultent pas.

La recension de la littérature ci-dessous porte sur les troubles du sommeil et de l'éveil dans la phase chronique d'un TCC dans la population civile. Elle se concentre par ailleurs principalement sur les études incluant des adultes ayant subi un TCC modéré-sévère sans

considérer la présence d'une plainte lors du recrutement. Les résultats sont présentés selon la nature des plaintes (sommeil vs éveil) et la méthode d'évaluation (subjective vs objective).

### **3.2.1 Changements dans la qualité de sommeil**

Les études subjectives portant sur les plaintes de sommeil chez les survivants d'un TCC modéré-sévère montrent des résultats constants. Des difficultés de sommeil significatives (c.-à-d. seuil clinique atteint aux questionnaires standardisés, ou sévérité des plaintes significativement plus élevée par rapport à un groupe contrôle) sont rapportées à distance d'un TCC modéré-sévère (Cantor et al., 2012; Fogelberg et al., 2012; Ouellet et al., 2006a; Parcell et al., 2008; Ponsford et al., 2013; Shekleton et al., 2010). Les études incluant de grands échantillons de participants avec un TCC modéré-sévère (N=129 à 452) montrent que la perception d'un sommeil non récupérateur ou de mauvaise qualité est rapportée par environ 50% de ces participants (Fogelberg et al., 2012; Ouellet et al., 2006a; Ponsford et al., 2013). Les participants avec TCC rapportent des heures de coucher plus tôt, une plus grande difficulté à s'endormir et un sommeil entrecoupé de réveils nocturnes plus fréquents par rapport à la qualité du sommeil pré-TCC (Ponsford et al., 2013). Sur la base de ces plaintes, 24% d'un échantillon de 334 individus avec un TCC modéré-sévère remplissaient les critères diagnostiques de l'insomnie 1 à 2 ans après la survenue du trauma (Cantor et al., 2012). Cette prévalence d'insomnie a été retrouvée jusqu'à 8 ans post-TCC sur un échantillon de 452 individus ayant subi un TCC majoritairement de gravité modéré-sévère (83,2%) (Ouellet et al., 2006a).

La validation des plaintes de sommeil par des mesures objectives dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère n'est, en revanche, pas concluante. À notre connaissance, uniquement deux groupes ont étudié la macro-architecture du sommeil à partir de la PSG chez des participants ayant subi un TCC modéré-sévère et au-delà de la première année suivant le traumatisme (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012; Shekleton et al., 2010). L'étude de Shekleton (2010), qui inclut des données préliminaires d'une étude précédente (Parcell et al., 2008), montre une altération de la continuité de sommeil en PSG qui corrobore les plaintes de mauvaise qualité de sommeil rapportée par 23 sujets évalués en moyenne à 1,2 an post-TCC. En effet, les résultats de PSG indiquent une plus faible efficacité de sommeil, de plus longs éveils après l'endormissement et une plus grande quantité de sommeil de stade N3 chez le groupe de TCC comparativement à un groupe contrôle. Dans une autre étude effectuée en moyenne 4,4 ans post-



TCC chez 22 adultes TCC modéré-sévère et 22 adultes sains, l'architecture globale de sommeil était équivalente entre les deux groupes ; et cela malgré la présence de plaintes significatives de fatigue et d'un nombre de siestes plus fréquent dans le groupe de TCC modéré-sévère (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012). Il n'est pas clair si la grande variabilité du délai post-TCC (1 à 11 ans) dans le groupe clinique de cette précédente étude a influencé les résultats.

D'autres études ont tenté de décrire la macro-architecture du sommeil durant la phase chronique du TCC à travers des échantillons hétérogènes de sévérité de TCC (léger à sévère) et là encore les résultats sont inconsistants (Cagriotta et al., 2007; Cote et al., 2015; Imbach et al., 2016; Ouellet & Morin, 2006b; Sommerauer et al., 2013; Verma et al., 2007; Wiseman-Hakes C, 2016). Une méta-analyse récente a repris les études antérieures avec pour objectif de caractériser la macro-architecture du sommeil au-delà du sixième mois post-TCC en considérant la sévérité du trauma (léger vs modéré-sévère) (Mantua et al., 2018). Les données d'enregistrement PSG issues de 14 études incluant 305 sujets TCC et 132 sujets contrôles indiquent une augmentation de la durée des éveils après l'endormissement et de la quantité de sommeil lent profond (stade N3) chez le groupe TCC par rapport au groupe contrôle. Des analyses de régression incluant d'une part les études avec des individus ayant subi un TCC modéré-sévère et d'autre part les études avec des individus ayant subi un TCC léger, suggèrent que c'est particulièrement la survenue d'un TCC modéré-sévère qui est associé à une augmentation de stade N3 de sommeil et une diminution de l'efficacité de sommeil par rapport aux sujets contrôles.

Bien que les résultats de cette précédente méta-analyse apparaissent puissants et significatifs, les auteurs soulignent la présence de plusieurs sources d'hétérogénéité à travers les études qui auraient pu influencer les résultats (Mantua et al., 2018). Nous retiendrons notamment 1) l'inclusion de 4 études ciblant des participants TCC ayant un diagnostic de trouble du sommeil et/ou la présence d'une plainte de sommeil lors du recrutement ; 2) l'inclusion de 5 études avec des échantillons mixtes de sévérité de TCC (léger à sévère) dans la régression comme groupe « modéré/sévère » en raison du manque de données spécifiques aux adultes ayant subi un TCC modéré-sévère; 3) l'absence d'une nuit d'adaptation précédant la nuit de PSG dans 6 études, ce qui apparaît selon des analyses complémentaires influencer à la hausse la quantité de stade N3 et de temps de sommeil total chez le groupe TCC; 4) l'absence d'information quant à la

prise d'un médicament psychotrope dans 8 études, limitant la possibilité d'évaluer l'influence de la médication sur l'architecture du sommeil.

Sur le plan de l'analyse de la microstructure du sommeil, celle-ci a été quasi uniquement étudiée chez des individus ayant subi un TCC léger (Sandsmark et al., 2017). Deux études ont investigué spécifiquement l'AOL à travers des échantillons mixtes de TCC léger à sévère à plus d'un an post TCC. La première montre des valeurs équivalentes d'AOL à 18 mois post-TCC chez 42 sujets ayant subi majoritairement un TCC léger (N=32) par rapport à un groupe contrôle apparié (Imbach et al., 2016), alors que dans l'autre étude, les résultats indiquent une réduction de l'AOL en moyenne 6,7 ans post-TCC chez 20 participants avec un TCC léger à sévère en comparaison à un groupe contrôle (Cote et al., 2015).

Ainsi, bien qu'il soit clair que les plaintes de perturbations du sommeil soient un problème courant et persistant chez les personnes vivant avec un TCC modéré-sévère, notre compréhension quant à la présence d'une altération spécifique du sommeil à distance du TCC modéré-sévère est grandement limitée par un manque de données homogènes à travers les études.

### **3.2.2 Fatigue, somnolence et besoin en sommeil**

Les plaintes de perturbation de la qualité de l'éveil sont aussi rapportées de façon robuste chez les survivants d'un TCC modéré-sévère. La fatigue post-TCC fait partie des plaintes les plus fréquentes à la suite d'un TCC avec une prévalence qui atteindrait jusqu'à 80% de l'ensemble des survivants d'un TCC (Mollayeva et al., 2014), ce qui est supérieur à la prévalence de fatigue estimée dans la population générale (7 à 45%) (Junghaenel et al., 2011). Des données longitudinales récentes obtenues auprès de 210 adultes hospitalisés pour un TCC indiquent que le niveau de fatigue autorapporté diminue au cours de la première année suivant la survenue d'un TCC léger, alors qu'il persiste à la suite d'un TCC modéré et s'intensifie à la suite d'un TCC sévère (Beaulieu-Bonneau et al., 2017a). La fatigue post-TCC réfère ici à un état subjectif d'origine centrale, soit une atteinte du système nerveux central, par opposition à la fatigue périphérique d'origine neuromusculaire (Ponsford et al., 2012). Certains auteurs décrivent la fatigue post-TCC comme un manque d'énergie ou un épuisement constant qui interfère avec l'initiation ou le maintien d'une activité mentale ou physique soutenue (Cantor et al., 2008;

Cantor et al., 2013; DeLuca et al., 2009). Les troubles de l'attention et de traitement de l'information consécutifs à la survenue du TCC contribuent ainsi grandement à la fatigue post-TCC.

La fatigue se distingue de la somnolence diurne qui se caractérise sur le plan subjectif par une incapacité chronique à demeurer éveillé ou alerte durant la période d'éveil (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012; Masei et al., 2001), soit une tendance à s'endormir dans des situations d'attention diminuée au cours de l'éveil. Environ 24% des individus ayant subi un TCC modéré-sévère atteignent le seuil clinique pour la présence de somnolence diurne excessive au questionnaire clinique *l'Epworth Sleepiness Scale*, ce qui est là encore plus fréquent que dans un groupe contrôle apparié pour l'âge et le sexe (7%) (Ponsford et al., 2013). Les plaintes de fatigue et de somnolence diurne peuvent être exacerbées par les difficultés de sommeil, mais elles s'observent également indépendamment des plaintes de sommeil (Cantor et al., 2013; Ouellet et al., 2006a). La fatigue et somnolence diurne post-TCC peuvent s'accompagner d'un besoin accru de sommeil sur 24h, l'hypersomnie post-traumatique. Une étude prospective subjective réalisée auprès de 51 participants ayant subi un TCC léger à sévère (dont 60% avec un TCC modéré-sévère) montre que 63% du groupe présentait une altération de la qualité de l'éveil, incluant la présence de fatigue, de somnolence diurne et/ou d'hypersomnie en moyenne 3 ans post-TCC (Kempf et al., 2010). La tenue d'un agenda de sommeil sur plusieurs jours montre d'ailleurs une augmentation du nombre et de la durée des siestes à travers différents échantillons de participants avec un TCC modéré-sévère comparativement à un groupe contrôle (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012; Ponsford et al., 2013). Le besoin d'une plus longue durée de sommeil a par ailleurs été associé à la sévérité du TCC, telle qu'évaluée par la durée de l'amnésie post-traumatique ou le score de coma au GCS lors de la phase aiguë du TCC (Ponsford et al., 2013).

Sur le plan objectif, il n'existe pas de mesure directe de la fatigue. Des mesures indirectes, telles que le coût physiologique associé à l'effort mental déployé lors de l'exécution d'une tâche cognitive, peuvent être utilisées pour objectiver la fatigue centrale. Des études utilisant des tests cognitifs attentionnels et des techniques d'imagerie cérébrale supportent la présence d'une fatigue centrale à la suite d'un TCC modéré-sévère (Belmont et al., 2009; Kohl et al., 2009; Turner & Levine, 2008; Turner et al., 2011; Wylie et al., 2017).

La somnolence diurne excessive peut quant à elle être objectivée par des tests de maintien de l'éveil, soit un examen PSG complété à différents temps de la journée qui mesure la capacité à demeurer éveillé dans des conditions de laboratoire propices à l'endormissement. Deux études ont conduit des tests de maintien de l'éveil durant la phase chronique d'un TCC modéré à sévère (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012; Chaumet et al., 2008). Dans l'étude de Beaulieu-Bonneau présentée précédemment, le groupe TCC présentait des capacités d'éveil équivalentes à celles des contrôles. La seconde étude réalisée 6 mois à 1 an post-TCC auprès de 36 participants avec un TCC sévère ne montre également pas de différences significatives aux tests de maintien d'éveil par rapport à des participants contrôles en bonne santé, et cela malgré la présence de plaintes significatives de somnolence chez les participants TCC (Chaumet et al., 2008). Dans une autre étude, un test de latence d'endormissement visant à évaluer le délai d'endormissement à différents temps de la journée a été utilisé (Imbach et al., 2016). Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative de la latence d'endormissement à 18 mois post-TCC chez 31 participants TCC (léger à sévère) par rapport à un groupe contrôle. De plus, 67% du groupe TCC présentaient une somnolence diurne excessive, tel que mesuré par une latence de sommeil < 8 minutes. Étonnamment, dans cette même étude les participants TCC ne rapportaient pas de somnolence subjective, ce qui a été attribué à des difficultés d'auto-perception.

Les études qui ont objectivé le besoin de sommeil post-TCC ont été conduites uniquement chez des participants ayant subi un TCC de sévérité variable (léger à sévère). Lorsque les participants TCC sont recrutés sur la base d'une plainte d'hypersomnie, les mesures objectives valident la présence d'hypersomnie post-traumatique chronique avec la présence de somnolence diurne excessive chez une grande proportion de participants (Sommerauer et al., 2013; Verma et al., 2007). Les résultats sont en revanche variables à travers la population générale de TCC léger à sévère. Une étude réalisée à 18 mois post-TCC chez 31 participants TCC (dont n=10 de sévérité modéré-sévère) montre en moyenne une augmentation d'une à deux heures du temps de sommeil total par 24h avec l'actigraphie chez les participants TCC relativement à 31 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe (Imbach et al., 2016). Étonnamment, dans cette même étude, 64% des participants TCC présentaient une somnolence diurne objectivée par le test de latence d'endormissement et cela en l'absence de plainte significative de fatigue ou de

somnolence diurne par rapport aux contrôles. Dans une autre étude, la durée moyenne de sommeil total par 24h mesurée par l'actigraphe était équivalente chez les participants avec un TCC (N=21) et les sujets contrôle (N=21) et ce, malgré la présence de plaintes significatives de fatigue et somnolence diurne chez les participants ayant subi un TCC (Sinclair et al., 2014). Dans cette dernière étude, le moment de l'évaluation variait de quelques mois à plus de 13 ans suivant la survenue du TCC, ce qui peut avoir influencé les résultats.

Ainsi, bien que les plaintes de mauvaise qualité d'éveil et de besoin en sommeil diurne prédominent chez les survivants d'un TCC modéré-sévère, là encore un manque de données probantes issues de mesures objectives chez un échantillon homogène de TCC modéré-sévère est constaté.

### **3.2.3 Influence des facteurs comorbides et de la prise d'une médication**

Les comorbidités psychologiques et physiques, ainsi que leur prise en charge pharmacologique constituent d'autres facteurs confondants à considérer lors de l'évaluation du sommeil et de l'éveil post-TCC. Selon une étude subjective portant sur 129 survivants d'un TCC modéré-sévère, la présence d'une ou plusieurs conditions (p.ex. anxiété, dépression, douleur) accroît significativement les plaintes de mauvaise qualité de sommeil durant la phase chronique du TCC (Fogelberg et al., 2012). Plusieurs études pointent également vers une association entre la sévérité des symptômes anxio-dépressifs et les plaintes de sommeil, somnolence et fatigue durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère (Cantor et al., 2012; Englander et al., 2010; Parcell et al., 2006). L'intensité de la douleur serait également associée aux plaintes de sommeil dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère (Ponsford et al., 2013). L'association entre les facteurs comorbides et les changements de patrons veille-sommeil et d'architecture du sommeil durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère n'a en revanche que rarement été pris en compte à travers les études objectives (Mantua et al., 2018). De la même façon, bien qu'un nombre important d'adultes atteints d'un TCC modéré-sévère prennent des médicaments psychotropes (38-77%) susceptibles de modifier l'état d'éveil et de sommeil (Mollayeva et al., 2013), leur prise en compte dans les études actuelles est grandement limitée (Mathias & Alvaros, 2012 ; Mantua et al., 2018).

### **3.2.4 Sommeil et cognition dans la phase chronique du TCC modéré-sévère**

Très peu d'études ont investigué le potentiel lien entre les difficultés de sommeil-éveil et les perturbations cognitives durant la phase chronique du TCC modéré-sévère (pour une revue de littérature, voir Larson, 2018). Parmi celles-ci, quatre études ont été conduites au sein d'échantillon de TCC présentant un diagnostic ou une plainte de troubles du sommeil (Castriotta et al., 2007; Wilde et al., 2007; Wiseman-Hakes et al., 2013; Zollman et al., 2012) et uniquement deux études chez des participants TCC inclus sans considérer la présence d'une plainte de sommeil-éveil lors du recrutement (Beaulieu-Bonneau et al., 2017b; Bloomfield et al., 2010). Les résultats issus de ces études sont globalement homogènes.

Les difficultés d'attention, incluant la vitesse de traitement de l'information et l'attention soutenue et de mémoire épisodique sont plus élevées chez des adultes TCC atteints d'un trouble d'apnée obstructive du sommeil (n= 19 TCC, dont 50% modéré-sévère) relativement à des adultes TCC sans trouble du sommeil (n= 16 TCC, dont 50% modéré-sévère) en moyenne 7,8 mois post-TCC (Wilde et al., 2007). Des résultats similaires au niveau des performances attentionnelles ont été objectivés en moyenne 3 ans post-TCC chez des participants TCC présentant une somnolence diurne excessive (n=20) par rapport à des participants TCC sans somnolence diurne excessive (n=60) sur un échantillon de 87 adultes ayant subi un TCC (70% modéré à sévère), et dont 47% présentaient un diagnostic de trouble du sommeil spécifique (Castriotta et al., 2007). À l'inverse, des résultats préliminaires suggèrent que la mise en place d'une intervention visant les troubles du sommeil chez des survivants d'un TCC améliore significativement les capacités attentionnelles, exécutives ou langagières post-intervention (Wiseman-Hakes et al., 2013; Zollman et al., 2012).

L'association entre les atteintes attentionnelles et les perturbations du sommeil post-TCC a également été suggérée à travers deux études excluant les participants TCC présentant un trouble de sommeil diagnostiqué (p.ex. apnée obstructive du sommeil, insomnie). Dans la première étude, les performances attentionnelles des participants TCC (n=44, dont 39 modéré-sévère) ont été comparées selon la qualité subjective (questionnaires) et objective (actigraphie) de leur sommeil. Les résultats indiquent que le groupe des mauvais dormeurs (n =11 TCC) présentait de plus faibles performances d'attention soutenue relativement au groupe des bons dormeurs (n=15

TCC) (Bloomfield et al., 2010). Dans la seconde étude, de plus faibles performances à une tâche visuo-motrice et de flexibilité mentale chez 22 adultes ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à un groupe contrôle ont été associées à une plus longue durée d'éveil après endormissement et une plus courte durée de sommeil total au cours de la nuit de PSG précédant l'évaluation (Beaulieu-Bonneau et al., 2017b). De plus faibles performances d'attention soutenue étaient également associées à la sévérité de la somnolence diurne autorapportée chez le groupe TCC (Beaulieu-Bonneau et al., 2017b).

Ces premières études suggèrent que les perturbations du sommeil post-TCC exacerbent les séquelles attentionnelles et exécutives. Le rôle du sommeil sur les habiletés d'apprentissage futur durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère n'a toutefois pas encore été exploré.

#### **4. Présentation de la thèse**

Alors qu'une forte prévalence d'adultes ayant subi un TCC modéré-sévère se plaint de difficultés significatives de sommeil et d'éveil plus d'un an après la survenue du TCC, les résultats issus de mesures objectives à la suite d'un TCC ne permettent pas toujours d'appuyer ce phénomène. Cet aspect peut s'expliquer en partie par la grande hétérogénéité des blessures axonales résultant de ce type de blessure, amenant un tableau clinique extrêmement variable d'un patient à l'autre. Cependant, la majorité des études antérieures se sont intéressées aux difficultés de sommeil et d'éveil à la suite d'un TCC léger ou à travers des populations mixtes de TCC léger à sévère, brouillant les résultats quant à l'intégrité du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC plus grave. Mais encore, une grande partie des études précédentes ont ciblé spécifiquement les adultes avec un TCC ayant une plainte de sommeil et/ou ceux consultant une clinique de sommeil, limitant la généralisation des résultats à l'ensemble de la population des TCC modéré-sévère. L'impact des comorbidités (anxiété, dépression, douleur) sur les patrons de sommeil-éveil et l'architecture du sommeil durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère n'a par ailleurs que rarement été pris en compte à travers les études objectives (Mantua et al., 2018). De la même façon, bien qu'un nombre important d'adultes atteints d'un TCC modéré-sévère prennent des médicaments psychotropes susceptibles de modifier l'état d'éveil et de sommeil, leur prise en compte dans les études actuelles est grandement limitée (Mantua et al., 2018). La littérature récente pointe ainsi vers un manque de données probantes quant à la caractérisation du

sommeil et de l'éveil durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère. Un autre constat est que l'on ignore si le sommeil post-TCC contribue aux perturbations des capacités d'apprentissage et de mémorisation fréquemment rencontrées à la suite d'un TCC modéré-sévère. Ce questionnement est important compte tenu du pourcentage élevé d'adultes avec un TCC modéré-sévère qui ne parviennent pas à reprendre une activité professionnelle ou académique.

## **4.1 Objectifs et hypothèses**

La présente thèse a pour objectif général de caractériser les perturbations du sommeil et de l'éveil durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère à partir de mesures subjectives et objectives, en considérant l'influence de la sévérité du traumatisme, des comorbidités (anxiété, dépression, douleur) et de la prise de médicaments psychotropes. Un second objectif est d'étudier l'influence du sommeil sur l'apprentissage et la mémorisation dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère.

### **4.1.1 Première étude**

Tel qu'indiqué par les agendas de sommeil, les difficultés de sommeil-éveil post-TCC peuvent se manifester au quotidien par des changements dans les heures de coucher ou lever, des éveils nocturnes, une durée de sommeil plus longue ou encore la présence de siestes au cours de la journée (Ponsford et al., 2013). Pour rendre compte de façon objective des perturbations du sommeil-éveil dans l'environnement de vie, l'actigraphie est une mesure de choix pour caractériser les patrons de sommeil-éveil sur 24h (p.ex. horaires de sommeil, efficacité de sommeil, durée et fréquences des siestes).

Dans un premier temps, cette étude visait à déterminer si les plaintes de sommeil-éveil chez des adultes ayant subi un TCC modéré-sévère il y a un an ou plus, étaient associées à la présence de perturbations dans les patrons de sommeil-éveil. Pour ce faire, la tenue d'un agenda de sommeil et le port d'un actigraphe sur une période continue de 7 jours au domicile des participants ont été utilisés. De plus, l'analyse du sommeil-éveil chez les participants avec un TCC a été conduite comparativement à un groupe contrôle en bonne santé et sans antécédent de TCC.



**Hypothèse :** Les participants ayant subi un TCC modéré-sévère présenteront sur le plan subjectif et objectif des perturbations du sommeil-éveil significatives par rapport aux participants contrôles.

Dans un second temps, cette étude visait à explorer si les variables cliniques associées au TCC (sévérité du trauma, comorbidités, prise d'une médication psychoactive) influencent la nature et sévérité des perturbations du sommeil-éveil rencontrées à la suite d'un TCC modéré-sévère. La sévérité du TCC, ainsi que la présence de comorbidités (douleur et dépression) ont été identifiées comme de possibles facteurs favorisant l'augmentation du besoin en sommeil à la suite d'un TCC (Imbach et al., 2015; Suzuki et al., 2017). Les participants TCC ayant besoin d'une médication psychoactive pourraient correspondre aux patients avec un trauma plus sévère, une récupération post-TCC plus complexe et un risque accru de développer des troubles du sommeil-éveil.

**Hypothèses :** Les participants TCC modéré-sévère qui nécessitent une médication, auront un trauma plus sévère par rapport aux participants TCC qui ne prennent pas de médication. De plus, les participants TCC avec médication auront plus de plaintes de sommeil-éveil et une durée de sommeil /24h plus élevée à l'actigraphie en comparaison aux participants TCC non médicamenteux, mais aussi aux sujets contrôles.

#### **4.1.2 Deuxième étude**

Malgré la forte prévalence des plaintes de sommeil-éveil et des troubles cognitifs à la suite d'un TCC modéré-sévère, l'interaction qui se jouerait entre ces deux composantes est hypothétique. En effet, il n'est pas clair si les plaintes de sommeil-éveil sont associées à des anomalies de l'architecture du sommeil. On ignore également quelles composantes de sommeil est importante pour favoriser le fonctionnement cognitif après la survenue d'un TCC modéré-sévère. Dans une étude récente en imagerie cérébrale et PSG, l'étendue des lésions de la matière blanche durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère a été associée à une plus forte puissance spectrale d'AOL au cours du sommeil lent (Sanchez et al., 2019). Compte tenu du rôle de l'AOL dans les capacités d'apprentissage future chez l'adulte en santé (Antonenko et al., 2013), ces résultats pourraient indiquer une possible interaction entre l'AOL et la sévérité du TCC dans les habiletés de mémorisation épisodique post-TCC.

L'objectif de cette deuxième étude visait ainsi à caractériser la macro- et microarchitecture du sommeil en comparant une nuit d'enregistrement PSG chez un groupe de TCC modéré-sévère chronique relativement à un groupe contrôle en bonne santé ; et de tester l'hypothèse d'un effet modérateur de l'AOL du sommeil sur l'association entre la sévérité du TCC et les performances en mémoire épisodique du lendemain.

**Hypothèses :** Il est attendu que les participants ayant subi un TCC plus sévère présentent une plus forte association entre l'AOL au cours du sommeil lent et les performances en mémoire épisodique du lendemain, comparativement aux participants TCC ayant subi un TCC moins sévère.

## **Chapitre II : Partie Expérimentale**

# **Article 1: Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study**

Héjar El-Khatib<sup>1,2</sup>, Caroline Arbour<sup>1,3</sup>, Erlan Sanchez<sup>1,4</sup>, Marie Dumont<sup>1,5</sup>, Catherine Duclos<sup>1,5</sup>,  
Hélène Blais<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2</sup>, Jean Paquet<sup>1</sup>, Nadia Gosselin<sup>1,2</sup>

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada
2. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Faculty of Nursing, Université de Montréal, Montreal, Canada
4. Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Canada
5. Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada

**Publié dans :** Sleep Medicine (2019). 59, 67-75.

**Contribution :** Participation au recrutement des participants, à l'acquisition des données, à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à l'écriture de la première version de l'article et des versions subséquentes.

## **Abstract**

**Introduction.** Most adults with moderate to severe traumatic brain injury (TBI) report persistent sleep-wake disturbances. Whether these complaints are either associated with abnormal sleep-wake patterns or can be explained by TBI-related characteristics is unclear. The present study aimed at characterizing the subjective and objective sleep-wake patterns in TBI adults by taking into consideration the influence of TBI severity, common comorbidities and psychoactive medication.

**Methods.** Overall, 34 adults with moderate-severe TBI (one to four years post-injury) were compared to 34 controls. Sleepiness, fatigue, sleep quality, mood, and pain were assessed with questionnaires. A seven-day sleep diary and actigraphy was used to document sleep and wake patterns.

**Results.** Compared to controls, TBI participants reported more sleepiness and fatigue, as well as poorer sleep quality. On actigraphy, they had earlier bedtime and longer time spent in bed, but equivalent sleep efficiency during the nighttime episode compared to controls. TBI participants also took more naps and accumulated more time asleep over the 24 h period than controls. These group differences were accentuated when only TBI adults using psychoactive medication were included. More comorbidities, more severe injuries and longer hospital stay were positively correlated with fatigue, sleepiness and sleep duration.

**Conclusions.** Our results showed that despite complaints regarding sleep and diurnal functioning, TBI survivors have very marginal changes in their objective sleep-wake schedules. Prolonged time spent in bed may reflect an attempt to increase their sleep duration in response to fatigue and sleepiness. TBI adults who use psychoactive medication are those with more evident changes in their sleep-wake schedules.

Keywords: actigraphy, sleep quality, sleepiness, fatigue, mood, medication

## 1. Introduction

Sleep-wake disturbances (SWD) are reported by up to 70% of patients in the months following traumatic brain injury (TBI) <sup>[1-3]</sup>. An excessive need for sleep and the inability to maintain long periods of wakefulness during the daytime are an important part of the reported SWD <sup>[4,5]</sup>. As documented with sleep diaries and questionnaires <sup>[1,3,6]</sup>, these difficulties may translate into earlier bedtimes, longer nighttime sleep duration, more daytime naps and a greater level of sleepiness and fatigue. These complaints are not specific to the early recovery period following the TBI, as they last several years after the injury in 20-30% of adults with TBI <sup>[6-8]</sup>, leading to significant disabilities and impeding a return to normal life <sup>[6,9,10]</sup>.

Despite the high frequency of complaints of increased sleep need and difficulties sustaining consolidated periods of wakefulness following TBI, objective evidence of altered sleep and wakefulness patterns are relatively scarce. Studies using overnight polysomnography found both increased <sup>[11]</sup> or decreased <sup>[12]</sup> duration of nighttime sleep in the chronic stages of mild to severe TBI compared to controls. Although being the gold standard to assess sleep architecture, polysomnography does not provide an overview of sleep-wake behavior over the 24 h period. Three prospective and controlled studies have investigated sleep-wake patterns during the chronic phase of TBI (time post-TBI at testing > 1 year) using actigraphy in adults with mild to severe TBI <sup>[8,11,13]</sup>. The first study found that patients who report a chronic increase in their sleep duration post-TBI have 2 h more sleep per 24 h cycle compared to controls, for up to four years following the TBI <sup>[8]</sup>. This same study also found a higher percentage of TBI patients with excessive daytime sleepiness as measured with multiple sleep latency tests, and more daytime naps as documented with actigraphy, when compared to controls <sup>[8]</sup>. The second study observed a longer total sleep time (1 h more per 24 h on average) compared to controls, in a sample of adults with mild to severe TBI recruited on a prospective basis without considering the presence or the absence of sleep disorders <sup>[11]</sup>. Conversely, increased sleep duration over the 24 h period was not present among another sample of mild to severe TBI patients tested in average at three years post-TBI, despite the fact that they had significant self-reported sleepiness, fatigue or sleep complaints on questionnaires <sup>[13]</sup>. Actigraphy results in this study may have been influenced by the particularly high variability in terms of time since TBI ranging from four months to 13 years.

Among possible contributing factors, characteristics related to the TBI itself (eg, TBI severity and the presence of intracranial haemorrhage) or to its consequences, and comorbidities (eg, pain, depression and anxiety) have all been associated with objective increases in total sleep time [7,8,14,15]. Yet, in previous prospective studies using actigraphy, all TBI severities (mild to severe) were included in the studied samples [8,11,13] and among TBI comorbidities, only symptoms of depression were evaluated by one study [13]. Furthermore, post-TBI symptoms necessitate long-term pharmacological management in 38-77% of patients, particularly in individuals with moderate to severe TBI [1,16,17]. Yet, the use of psychoactive medication is rarely accounted for in TBI research on sleep [6,7,18-20]. Among previous prospective studies using actigraphy, medication status at the time of testing was not reported [11] or partially reported (only stimulant use was specified) [8] or limited (exclusion of patients using sleep medication, but inclusion of those using other psychoactive medications) [13], and the potential impact of medication use on SWD measures was not controlled. Patients taking psychoactive medications may represent those with a more complex recovery and be at higher risk of presenting SWD; their exclusion may therefore lead to an unrepresentative sample of TBI participants. In addition to physiological factors, psychosocial characteristics may also contribute to SWD. TBI patients, who are often young and unemployed, may sleep more than non-TBI individuals just because they have fewer obligations. Family obligations and occupational burdens have not been consistently considered in previous TBI studies using actigraphy during the chronic stage of TBI [8,11,13].

The present study aimed (1) to evaluate sleep, daytime sleepiness and fatigue complaints in adults in the chronic stage of moderate to severe TBI; (2) to determine how these complaints are associated with sleep-wake patterns over the 24 h period, measured with actigraphy; (3) to examine the association of subjective and actigraphic sleep-wake measures with potential contributing factors, such as injury severity and TBI-related symptoms (ie, depression, anxiety and chronic pain), as well as the presence of obligations curtailing morning sleep; and (4) to explore whether SWD are more severe in TBI patients using psychoactive medication. We hypothesized that TBI patients with persistent comorbidities requiring the use of psychoactive medication would have greater injury severity than non-medicated TBI survivors, report greater

level of sleepiness/fatigue, and show longer sleep duration compared to both non-medicated TBI and control groups.

## **2. Materials and methods**

### **2.1 Participants**

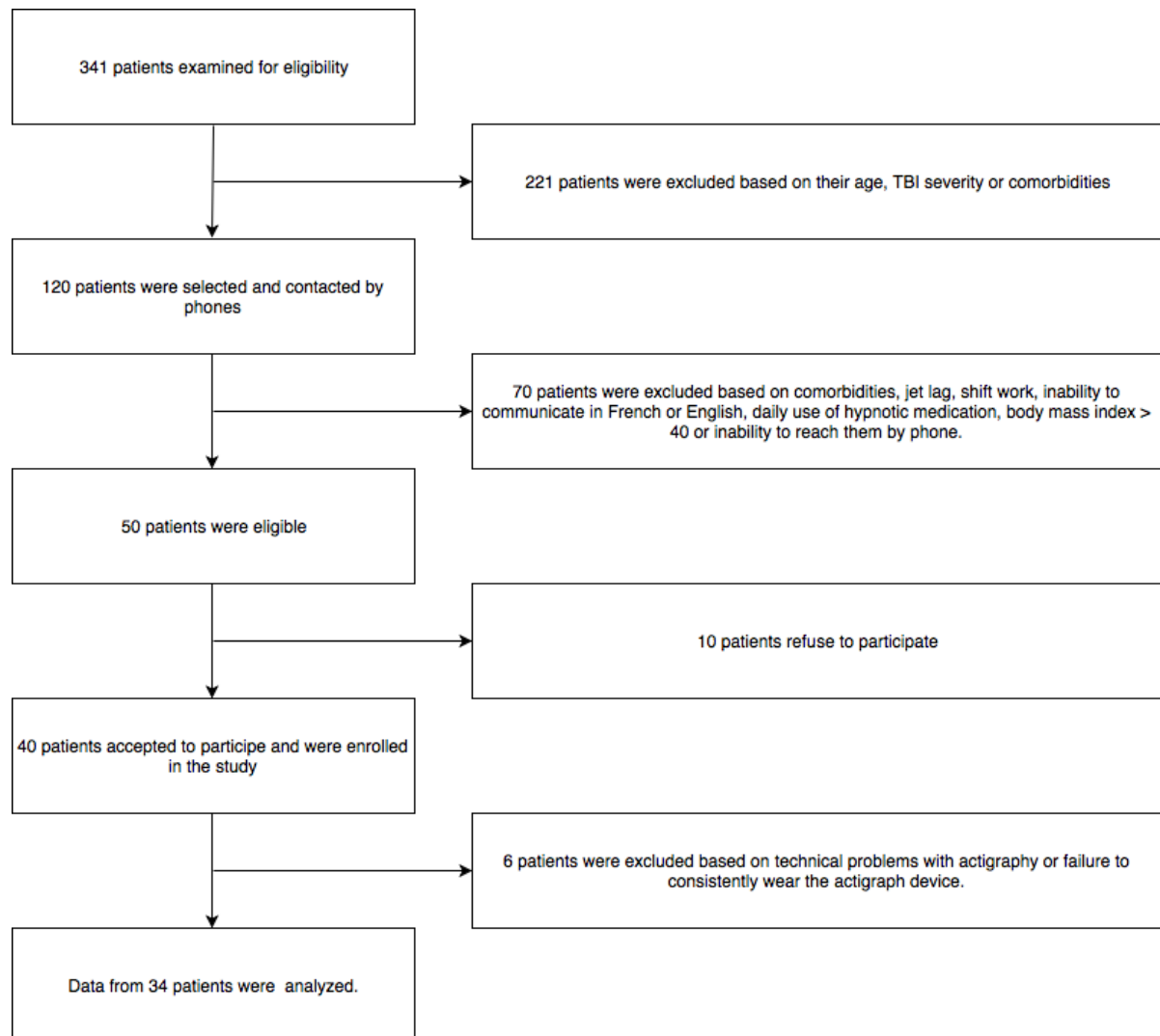
In this cross-sectional study, we reviewed charts of all patients admitted to our tertiary trauma center hospital with a diagnosis of moderate to severe TBI from 2010 to 2015. TBI severity was confirmed by a neurosurgeon using standard criteria <sup>[21]</sup>. Briefly, TBI was defined as an alteration in brain function or other evidence of brain pathology caused by an external force. Moderate TBI was diagnosed in the case of an initial Glasgow Coma Scale (GCS) between 9 and 12, a loss of consciousness of 30 min to 24 h, and a post-traumatic amnesia of 1-14 days. Severe TBI was diagnosed when the initial GCS was between 3 and 8, a loss of consciousness of more than 24 h was observed, and a post-traumatic amnesia persisted for several days or weeks. Inclusion criteria were: (1) being between 18 and 60 years old at the time of the TBI; and (2) having sustained a moderate to severe TBI in the last one to four years. Based on the medical chart review, patients were excluded if they presented with: (1) diagnosed psychiatric, neurological or sleep disorders prior to or after the TBI; (2) a history of multiple TBI; or (3) chronic substance abuse.

Based on our inclusion and exclusion criteria, 120 patients were contacted by phone (see Figure. 1). Based on the telephone interview, participants were excluded if they presented: (1) daily use of hypnotic medication; (2) a self-reported body mass index > 40; (3) pregnancy; (4) jet lag due to trans-meridian travel in the month preceding the study; (5) night work or shift work, leading to an atypical sleep schedule; or (6) inability to communicate in French or English. Inability to reach participants and eligibility assessment performed in the phone interview excluded 70 subjects. Among the 50 remaining subjects, 40 agreed to participate in our study. Of these, 13 patients were using psychoactive medication (see Table 4) at the time of the study.

For comparison, a group of 38 healthy controls having a similar age range and sex distribution than the TBI group was recruited through local advertisements and newspaper ads. We excluded subjects with a self-history of diagnosed TBI (for the control group only),



psychiatric, neurologic or sleep disorders. The same criteria were used for TBI subjects; although, in TBI subjects, we also had access to their medical records (allowing confirmation of self-reported medical history). Control and TBI subjects with clinically significant scores on questionnaires were not excluded, as we wanted to apply the same criteria in both groups. This study was approved by the Research Ethics Board of the institution and written informed consent was obtained from each participant.



**Figure 1.** Flow chart presenting patient recruitment and inclusion in the study.

## **2.2 Overview of the protocol**

Recruitment of participants and data collection were performed by the research team. Participants were first asked to wear a wrist actigraphy and to fill out a sleep diary for seven consecutive days at home. All subjects were then admitted to the sleep laboratory for a one-night polysomnographic recording to assess sleep disorders. We then conducted a structured interview and a series of questionnaires was administered to assess subjective SWD, TBI outcome, and current symptomatology.

## **2.3 Subjective measures of sleep-wake disturbances**

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) <sup>[22]</sup>, the Fatigue Severity Scale (FSS) <sup>[23]</sup> and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) <sup>[24]</sup>, were used to assess symptoms of daytime sleepiness, fatigue, and sleep quality, respectively. Higher scores on any of these scales or index indicate higher levels of symptomatology. A seven-day sleep diary provided information on the sleep schedules (bedtime and rise time) for nighttime sleep and daytime naps, on daily medications, and on the presence of personal obligations in the morning (eg, childcare, work, school, medical appointments).

## **2.4 Objective measures of sleep-wake disturbances**

Participants wore an actigraph device (Actiwatch Spectrum or Actiwatch-L, Philips-Respironics, Andover, MA) on their non-dominant wrist for seven consecutive days to measure their sleep-wake patterns. The actigraph measures physical motion in all directions in 1-min epochs. The device concurrently records light exposure. Participants were instructed to press a button on the actigraph to indicate when they laid down at any time during the day for sleep, and when they rose from bed. For each day of recording, we manually determined intervals of sleep first using the sleep diary, but when sleep information was deemed invalid (eg, the participant forgot to enter information), sleep episodes were determined according to button presses, level of motor activity and changes in light intensity <sup>[25]</sup>.

For each identified nighttime and daytime sleep episode, each minute of activity data was scored as “wake” or “sleep” by the dedicated software (Actiware, version 6.0.8, Philips-

Respirionics), using a medium wake threshold (40 activity counts). We used the “wake threshold 40 counts” because of its sensitivity (capacity to detect sleep), specificity (capacity to detect wakefulness) and accuracy to measure the rest-activity cycle, as shown among healthy individuals and clinical TBI population [26,27]. The duration of an identified sleep episode corresponds to the total time spent in bed, and total sleep time corresponds to the number of minutes scored “sleep” during the sleep episode. For the main nocturnal sleep episode, sleep efficiency ([percentage of time asleep] / [duration of time spent in bed]) was also computed as an objective estimate of sleep quality. For naps, time spent in bed and total sleep time were also computed, and the percentage of days with naps was calculated manually.

## **2.5 TBI severity and outcomes**

TBI severity was assessed with data from the medical charts (ie, GCS upon admission, duration of post-traumatic amnesia, duration of hospital stays). To assess overall trauma severity of patients with multiple injuries, we computed the Injury Severity Score [28], an established medical scale that scores each injury in different body regions (head, face, chest, abdomen, extremities, and external). The Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) [29] administered during the structured interview was used to evaluate functional outcome (3 = lower severe disabilities, 4 = upper severe disabilities, 5 = lower moderate disabilities, 6 = upper moderate disabilities, 7 = lower good recovery, 8 = upper good recovery). The Beck Anxiety Inventory (BAI) [30] and the Beck Depression Inventory- second revision (BDI-II) [31] were used to assess symptoms of anxiety and depression, respectively. These questionnaires have been previously validated in individuals with moderate to severe TBI [32,33]. Finally, the mean pain intensity experienced over the last week was measured using a pain Numeric Scale (NS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain ever felt).

## **2.6 Statistical analyses**

To investigate subjective and objective SWD during chronic TBI, we assessed group differences between TBI participants and controls using Student's t-tests when normality assumption was respected and Mann-Whitney tests when normality assumption was not appropriate for quantitative data. Chi-square ( $\chi^2$ ) tests were used to assess group differences for

nominal data. Pearson correlations were performed in the TBI group to test the association between subjective and objective estimates of sleep. We also used Pearson correlations to assess the association of subjective and objective sleep-wake measures with clinical variables of injury severity and chronic comorbidities after TBI.

To test whether the use of psychoactive medication was associated with daytime sleepiness, fatigue, time spent in bed and total sleep time, TBI participants were divided into medicated and non-medicated groups. We assessed group differences between medicated TBI participants, non-medicated TBI participants and controls using analyses of variance (ANOVA) for quantitative data, and chi-square tests for nominal data. To determine between-group differences in the case of significant ANOVA, Tukey HSD post-hoc comparisons tests were used. Analyses were performed using SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) and statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### **3. Results**

#### **3.1 Patient characteristics**

Six TBI participants and four controls were excluded from the initial sample due to artefacts in actigraphic recordings or failure to consistently wear the actigraph, leaving 34 participants in each group for analyses. Table 1 shows participants' characteristics and statistics. TBI and control groups were comparable on age, sex, and marital status. Although, compared to healthy controls, TBI participants had fewer years of education. TBI participants were tested on average  $23.2 \pm 9.9$  months following the injury. Most TBI participants had recovered sufficiently to carry out activities of daily living without supervision (eg, toileting and self-care, preparing food, driving), and to reintegrate social activities as reflected by GOSE scores (range 4-8). Alternately, 55.9% of TBI participants were on sick leave or unemployed. The TBI group reported greater levels of anxiety and depression than controls. Clinically significant symptoms of anxiety (BAI above 9) were reported by 52% (18/34) of TBI patients vs. 11% (4/34) of controls, and significant symptoms of depression (BDI-II above 13) were reported by 67% (23/34) of TBI participants versus 2% (1/34) of controls. Self-reported pain level was also greater in TBI participants compared to controls. Two of the medicated participants (ID 9 and 11 in Table 4 and

Fig. 2) had an apnea-hypopnea index of 20.8/h and 17.2/h. Sleep diary was missing or incomplete for 14.7% of the controls and 23.5% of the TBI participants.

### **3.2 Group differences on subjective measures of sleep-wake disturbances**

Results and statistics for sleep-wake questionnaires are presented in Table 2. The TBI group reported greater levels of daytime sleepiness and fatigue than controls. As shown by higher scores on the PSQI, global quality of sleep was significantly poorer in TBI participants compared to controls. More specifically, scores on sub-components of the index indicate that the TBI group complained of delayed sleep onset and lower sleep quality, and experienced sleep disturbances and daytime dysfunction more frequently than controls.

### **3.3 Group differences on objective measures of sleep-wake disturbances**

Results and statistics for actigraphy are presented in Table 3. The percentage of days without morning obligations was almost identical in the two groups:  $56.9 \pm 32.3\%$  in TBI patients compared to  $54.4 \pm 33.2\%$  in controls ( $t_{53} = 2.81$ ; 95% CI = -15 – -20.2;  $p = 0.7$ ). Therefore, all analyses were performed by combining days with and without occupational obligations.

We found that TBI participants had earlier bedtime, longer time spent in bed during the nighttime episodes and more frequent daytime naps. Compared to controls, TBI patients also spent more time in bed and accumulated more time asleep when all sleep episodes over the 24 h period was considered. No group differences were found for sleep efficiency.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of TBI and controls participants

<b>Variables</b>	<b>TBI (n= 34)</b>	<b>Controls (n= 34)</b>	<b><math>\chi^2</math> or <i>t</i> value</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i> value</b>
<b>Demographic variables</b>					
Male, n (%)	23 (67.6)	23 (67.6)	0.00		1.00
Age at testing, years	30.6 ±12.3	31.2 ±13.0	-0.21	-6.8 – 5.5	0.83
Education, years	12.3 ±2.4	15.0 ±2.5	-4.38	-3.9 – -1.5	0.00004
Marital status					
Single, n (%)	18 (52.9)	21 (61.8)	0.54		0.46
Married/civil union, n (%)	16 (47.1)	13 (38.2)			
In charge of children, n (%)	3 (8.8)	5 (14.7)	0.56		0.45
Occupation at testing					
Sick leave or unemployed, n (%)	19 (55.9)	9 (27.3)	5.70		0.05
Full time employed/student, n (%)	10 (29.4)	15 (45.5)			
Part time employed/student, n (%)	5 (14.7)	9 (27.3)			
<b>Comorbidities</b>					
Beck Anxiety Inventory	10.9 ± 8.6	3.5 ± 4.4	4.42	4.0 –10.7	6.2 <sup>E-8</sup>
Beck Depression Inventory	16.4 ± 10.3	3.8 ± 4.5	6.46	8.7 – 16.5	0.00005
Average pain (NS) <sup>a</sup>	2.8 ± 2.1	1.0 ± 1.6	3.89	0.9 – 2.7	0.007
<b>Clinical variables of TBI</b>					
Delay post-injury, months	23.2 ± 9.9	-			
GCS upon admission	8.7 ± 3.2	-			
Post traumatic amnesia, days <sup>b</sup>	12.1 ± 14.1	-			
Duration of hospital stay, days	27.8 ± 17.2	-			
Injury Severity Score	25.7 ± 9.6	-			
GOSE score <sup>c</sup>	5.9 ± 1.3	-			

Data are expressed as means ±SD or frequency (n) and percentage (%). CI = confidence interval of the difference. NS = numeric scale; GCS = Glasgow Coma Scale; GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended. Higher scores on questionnaires indicate higher levels of symptomatology.

<sup>a</sup> Average pain was missing for 5.8% of the TBI participants.

<sup>b</sup> Duration of post-traumatic amnesia was missing for 2.9% of the TBI participants.

<sup>c</sup> GOSE score was missing for 5.8% of the TBI participants.

No other data was missing.

**Table 2.** Self-reported sleep-wake measures of TBI and controls participants

Variables	TBI (n= 34)	Controls (n= 34)	<i>t</i> value	95% CI	<i>p</i> value
Epworth Sleepiness Scale	9.5 ± 4.9	6.7 ± 4.2	2.56	0.6 – 5.1	.01
Fatigue Severity Scale	41.3 ± 14.9	29.3 ± 11.9	3.65	5.4 – 18.6	.001
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> <sup>a</sup> – global score	6.4 ± 3.2	4.2 ± 2.1	3.22	0.8 – 3.5	.002
<i>Sub-components scores</i>			<b><i>U</i> value</b>		
<i>Sleep quality</i>	1.2 ± 0.7	0.8 ± 0.6	688.0		.03
<i>Sleep latency</i>	1.4 ± 1.1	0.6 ± 0.5	781.0		.001
<i>Sleep duration</i>	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.4	609.0		.32
<i>Sleep efficiency</i>	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.4	615.0		.23
<i>Sleep disturbances</i>	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.3	654.0		.05
<i>Use of sleep medication</i>	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.4	585.5		.42
<i>Daytime dysfunction</i>	1.1 ± 0.7	0.7 ± 0.7	681.5		.05

Data are expressed as means ±SD. CI = confidence interval of the difference. *U* value of Mann-Whitney tests. Higher scores on questionnaires indicate higher levels of symptomatology.

<sup>a</sup>*Pittsburgh Sleep Quality Index* was missing for 2.9% of the TBI participants.

No other data was missing.

**Table 3.** Actigraphic measures of TBI and controls participants

Variables	TBI (n= 34)	Controls (n= 34)	<i>t</i> value	95% CI	<i>p</i> value
<b>Nocturnal sleep</b>					
Bedtime, h:min	23:52 ± 01:16	00:33 ± 01:20	-2.16	-01:18 – -00:03	.03
Rise time, h:min	08:20 ± 01:25	08:29 ± 01:20	-0.45	-00:49 – 00:30	.64
Time spent in bed, min	507.5 ± 71.06	474.3 ± 58.9	2.09	1.6 – 64.8	.04
Total sleep time, min	434.6 ± 53.8	415.7 ± 56.6	1.40	-7.9 – 45.6	.16
Sleep efficiency, %	86.0 ± 5.1	87.5 ± 4.0	-1.38	-3.8 – 0.7	.17
<b>Daytime sleep (naps)</b>					
Days with naps, % of all days recorded	29.9 ± 28.9	15.5 ± 20.6	2.36	2.2 – 26.6	.02
Time spent in bed, min	70.5 ± 47.8	55.1 ± 38.8	1.11	-12.7 – 43.5	.27
Total sleep time, min	62.1 ± 47.9	48.4 ± 34.3	1.01	-13.4 – 40.7	.31
<b>Analysis on the 24 h period</b>					
Time spent in bed, min	525.7 ± 71.6	481.3 ± 56.8	2.82	13.01 – 75.6	.006
Total sleep time, min	450.4 ± 55.9	422.08 ± 53.4	2.14	1.9 – 54.9	.03

Data are expressed as means ±SD. CI = confidence interval of the difference.

### **3.4 Associations between subjective and objective sleep-wake measures in the TBI group**

We then investigated whether sleep, fatigue and sleepiness complaints measured with questionnaires were associated with objective sleep-wake patterns measured with actigraphy in the TBI group. The percentage of days with naps was associated with the ESS and the FSS, such that a greater percentage of days with naps was associated with higher levels of sleepiness ( $r = 0.36, p = 0.03$ ) and fatigue ( $r = 0.31, p = 0.03$ ). We also found that TBI participants who spent more time asleep per 24 h tended to report more fatigue ( $r = 0.31, p = 0.06$ ), as per the FSS. No other significant associations were found between subjective and objective sleep-wake measures.

### **3.5 Associations between sleep-wake measures and severity of traumatic injuries**

Correlations were performed between sleep-wake measures and TBI characteristics in order to identify clinical variables that could be associated with higher risk of SWD. Two clinical variables measured in the acute stage of injury were associated with SWD in the chronic stage: the Injury Severity Score and the hospital stay duration. Higher Injury Severity Scores were associated with more fatigue ( $r = 0.44; p = 0.009$ ), more sleepiness ( $r = 0.34, p = 0.04$ ), a higher proportion of days with a nap ( $r = 0.38, p = 0.02$ ) and more total sleep time per 24 h ( $r = 0.41, p = 0.01$ ). Similarly, longer hospital stay duration was associated with more fatigue ( $r = 0.59; p = 0.007$ ) and higher proportion of days with a nap ( $r = 0.48, p = 0.004$ ).

### **3.6 Associations between sleep-wake measures and comorbidities in the TBI group**

Significant correlations were found between fatigue and mood questionnaires, such that increased levels of fatigue were associated with more severe symptoms of anxiety ( $r = 0.41; p = 0.01$ ) and depression ( $r = 0.47; p = 0.005$ ). We also observed an association between PSQI (global score) and pain intensity ( $r = 0.67; p = 0.00001$ ), such that TBI patients with greater pain complained of worse sleep quality.

No associations were found between objective measures of sleep and wakefulness measured with actigraphy (ie, nocturnal, daytime and the 24 h period sleep analyses) and comorbidity variables measured with questionnaires (ie, anxiety, depression, and pain).

### **3.7 Sleep-wake disturbances in medicated versus non-medicated TBI participants**



Of the 34 TBI participants, 13 were using psychoactive medication on a regular basis at time of testing. All started their treatment after occurrence of the TBI. Details of drug categories for each participant are presented in Table 4.

More TBI participants who used medication were unemployed (11/13) compared to non-medicated TBI participants (8/21), but they did not differ significantly from TBI participants without medication and from controls for the percentage of days without morning obligations ( $71.9 \pm 29.4\%$  in medicated TBI,  $49.0 \pm 32.5\%$  in non-medicated TBI, and  $54.4 \pm 33.2\%$  in controls,  $F_{2,52} = 1.52$  ;  $p = 0.22$ ). Compared to TBI participants without medication, TBI participants with medication had a longer hospital stay in the acute stage ( $t_{30} = 2.74$ ; 95% CI = 3.9 - 29.3;  $p = 0.01$ ), a higher Injury Severity Score ( $t_{32} = 2.21$ ; 95% CI = 0.6 – 13.6;  $p = 0.03$ ) and lower GOSE scores ( $t_{30} = -2.56$ ; 95% CI = -1.9 – -0.2;  $p = 0.01$ ). Regarding comorbidities, there was no significant difference between medicated and non-medicated TBI participants for the measures of depression, anxiety or pain level.

Table 5 presents the comparisons between medicated TBI participants, non-medicated TBI participants and controls for subjective and objective measures of SWD. For subjective measures, reported fatigue level was higher in medicated TBI participants compared to non-medicated TBI participants (post-hoc test,  $p = 0.03$ ) and controls (post-hoc test,  $p = 0.00007$ ). However, reported level of fatigue in TBI participants without medication did not differ from that of controls.

For objective measures, total sleep time during nighttime period was higher in medicated TBI participants when compared to both non-medicated TBI participants (post-hoc test,  $p = 0.02$ ) and controls (post-hoc test,  $p = 0.04$ ). Similarly, a significant group effect was found for total sleep time per 24 h and total time spent in bed per 24 h; post-hoc analyses showed that medicated TBI participants had longer total sleep time and time spent in bed per 24 h than both the non-medicated TBI participants ( $p = 0.01$  and  $p = 0.03$  respectively) and controls ( $p = 0.002$  and  $p = 0.001$  respectively) (Figure. 2 a, b respectively). We also observed a group effect on the percentage of days with naps, which showed that medicated TBI participants tended to take more naps than controls ( $p = 0.05$ ). Again, TBI participants without medication did not differ from controls.

**Table 4.** Prescribed medications of TBI participants

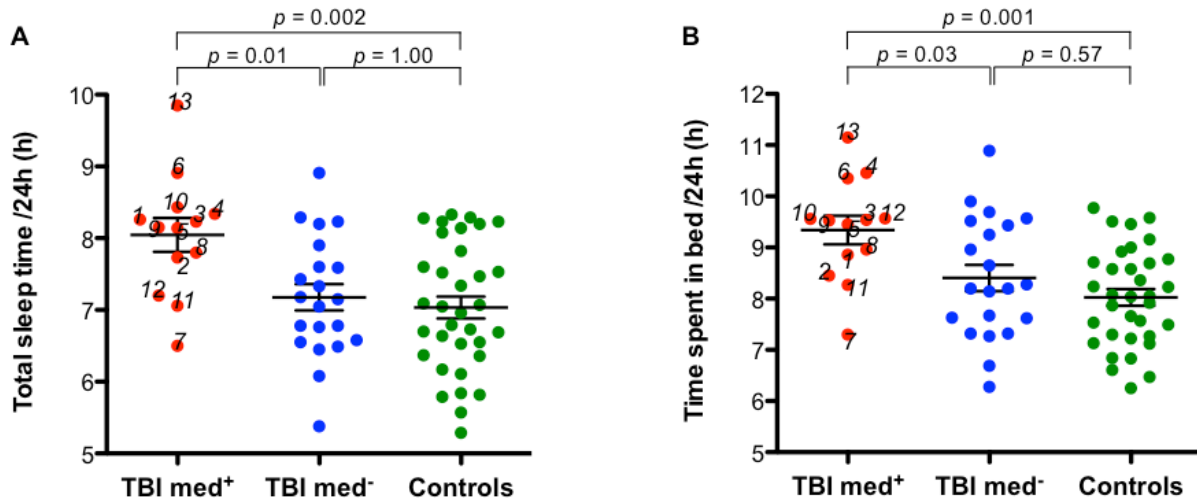
<b>ID</b>	<b>Medications</b>	<b>Categories</b>	<b>Doses (mg)</b>	<b>nb/days</b>
1	Methylphenidate (Ritalin®)	Psychostimulant	20	2
	Escitalopram (Cipralextm)	Antidepressant	20	2
	Quetiapine (Seroquel®)	Antipsychotic	25	1
	Ibuprofen (Adviltm)	NSAID	200	3
2	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	36	2
	Venlafaxine (Effexor®)	Antidepressant	37.5	1
	Trazodone (Apo-Trazodone®)	Antidepressant	50	2
3	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	27	1
	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	18	1
4	Methylphenidate (Biphentintm)	Psychostimulant	30	1
	Sertraline (Zoloft®)	Antidepressant	50	1
	Gabapentin (Neurontintm)	Anticonvulsant	800	1
5	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	54	1
6	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	54	1
	Methylphenidate (Concerta®)	Psychostimulant	18	1
	Tadalafil (Cialis®)	Other	-	-
7	Lisdexamfetamine (Vyvanse®)	Psychostimulant	60	1
8	Venlafaxine (Effexor®)	Antidepressant	37.5	1
9	Citalopram (Celexa®)	Antidepressant	20	1
	Pantoprazole (Protonix®)	Other	40	1
10	Venlafaxine (Effexor®)	Antidepressant	75	1
11	Escitalopram (Cipralextm)	Antidepressant	10	1
	Divalproex (Depakote® Epival®)	Anticonvulsant	250	4
	Pregabalin (Lyrica®)	Anticonvulsant	50	2
	Hydromorphone (Dilaudid®)	Opioid	2	2 to 4
	Fluticasone (Advair HFA®)	Other	-	-
	Albuterol inhalation (Ventolin HFA®)	Other	-	-
12	Amitriptyline (Elaviltm)	Antidepressant	15	1
	Ibuprofen (Adviltm)	NSAID	200	4 to 5
13	Divalproex (Depakote® Epival®)	Anticonvulsant	500	2

NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug

**Table 5.** Sleep-wake measures for medicated and non-medicated TBI participants and controls

<b>Variables</b>	<b>Medicated TBI “A” (n= 13)</b>	<b>Non-medicated TBI “B” (n= 21)</b>	<b>Controls “C” (n= 34)</b>	<b>F value</b>	<b>p value</b>	<b>Post hoc analyses</b>
<b>Questionnaires</b>						
Epworth Sleepiness Scale	11.0 ± 5.4	8.7 ± 4.4	6.7 ± 4.2	4.34	.01	A>C, A=B, B=C
Fatigue Severity Scale	48.5 ± 11.9	36.8 ± 15.1	29.3 ± 11.9	10.48	1.1 <sup>E-7</sup>	A>B=C
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index – global score</i>	5.9 ± 2.5	6.8 ± 3.7	4.2 ± 2.1	5.56	.006	A=B, A=C, B>C
<b>Actigraphy</b>						
<b>Nocturnal sleep</b>						
Bedtime, h:min	23:41 ± 01:16	23:58 ± 01:17	00:33 ± 01:20	2.50	.08	
Rise time, h:min	08:40 ± 01:21	08:07 ± 01:27	08:29 ± 01:20	0.74	.48	
Time spent in bed, min	538.8 ± 64.4	488.1 ± 69.3	474.3 ± 58.9	4.91	.01	A>C, A=B, B=C
Total sleep time, min	463.1 ± 53.8	416.9 ± 46.8	415.7 ± 56.6	4.09	.02	A>B=C
Sleep efficiency, %	86.0 ± 4.6	85.9 ± 5.5	87.5 ± 4.0	0.94	.39	
<b>Daytime sleep (naps)</b>						
Days with naps, % of all days recorded	34.7 ± 32.8	26.9 ± 26.6	15.5 ± 20.6	3.16	.04	A>C, A=B, B=C
Time spent in bed, min	83.3 ± 73.6	62.3 ± 18.8	55.1 ± 38.8	1.23	.30	
Total sleep time, min	73.5 ± 74.4	54.7 ± 18.3	48.4 ± 34.3	1.05	.36	
<b>Analysis on the 24 h period</b>						
Time spent in bed, min	560.4 ± 60.6	504.2 ± 70.7	481.3 ± 56.8	7.62	.001	A>B=C
Total sleep time, min	482.6 ± 50.7	430.5 ± 50.2	422.08 ± 53.4	6.57	.003	A>B=C

Data are expressed as means ±SD. A = medicated TBI group; B = non-medicated TBI group; C = control group.



**Figure 2.** Total sleep time (A) and time spent in bed (B) on the 24 h period for TBI participants (med<sup>-</sup>: with medication, med<sup>+</sup>: without medication) and controls. Medicated TBI are identified by their number ID (see Table 4). No group difference was found between TBI med<sup>-</sup> and Controls.

#### 4. Discussion

The first objective of our study was to evaluate SWD using subjective and objective measures in adults during the chronic phase of a moderate to severe TBI. Our results confirmed previous findings that showed more complaints of fatigue, sleepiness, and poorer sleep quality in the TBI population compared to non-TBI adults [1-3,34]. Despite a significantly lower subjective sleep quality, TBI participants had a total sleep time and sleep-efficiency during nighttime nearly identical to that of control participants, which is in line with the findings of Sinclair et al., [13]. These results are in contradiction with those reported in two previous studies where they found increased total sleep time, but no significant complaints of fatigue and sleepiness in TBI subjects compared to controls [8,11]. Differences between studies regarding subjective fatigue/sleepiness complaints and objective sleep measures could be due to the heterogeneity of the TBI population in terms of injury severity, recovery, psychoactive medication used and comorbidities. It is noteworthy that our control subjects were comparable to those included in previous studies in terms of self-reported sleep- wake and mood values [1,8,11,13,17,19].

The most striking difference between TBI participants and controls in our study was that TBI participants spent more time in bed over a 24 h period, due to an earlier bedtime and a higher frequency of daytime naps. The significant association between frequency of naps and

scores of fatigue and sleepiness suggests that our TBI survivors attempted to relieve fatigue and sleepiness by increasing their sleep time. This strategy was partially successful for increasing time asleep: by spending an additional 45 min in bed, TBI participants were able to sleep on average 28 min more than controls on the 24 h period. However, reporting daytime impairment, spending more time in bed and adopting an early bedtime may delay sleep onset at night, which are all consistent with insomnia symptoms <sup>[35]</sup>. The longer sleep latency reported by TBI participants on questionnaires, coupled with a lack of feeling refreshed after sleeping, may explain their dissatisfaction with sleep quality. Our findings suggest that monitoring time spent in bed over the 24 h period could be of clinical interest to quantify sleep effort and insomnia-related symptoms following TBI. However, time spent in bed on the 24 h period was not reported in previous prospective studies using actigraphy <sup>[8,11,13]</sup>.

If daytime fatigue and sleepiness are not related to sleep patterns, they could result from perturbations in wake regulation. Potential pathophysiological mechanisms include a reduction in the secretion of the wake-promoting neurotransmitter hypocretin, which may increase sleepiness and total sleep time during the acute stage of TBI, and contribute to maintaining this sleep-wake pattern during the chronic stage of TBI <sup>[15,36]</sup>. Furthermore, the study of post-mortem brain tissue of TBI patients has revealed an important loss of wake-maintaining histamine neurons located in the posterior hypothalamus <sup>[37,38]</sup>. Therefore, higher daytime sleepiness may reflect a physiological difficulty maintaining wakefulness rather than an increased need for sleep.

The second objective of this study was to investigate whether comorbidities and injury severity were associated with increased SWD. Our findings indicate that subjective complaints of fatigue, sleepiness and low sleep quality are strongly associated with a high degree of distress (anxiety, depression, pain), which is in line with previous studies <sup>[1,2,39]</sup>. Conversely, the level of distress was not associated with actigraphic measures of sleep. We cannot, however, rule out the possibility that mood disturbances or pain were associated with more subtle measures of sleep fragmentation, as previously observed in TBI studies using polysomnography <sup>[18,19]</sup>. It is well established that SWD have a strong two-way relationship with mood disorders <sup>[40,41]</sup> and with medical conditions producing pain <sup>[42-44]</sup>, each worsening the symptoms of the other. Therefore, interventions aiming at improving sleep hygiene (eg, spending less time in bed when not sleeping), and acquisition of better coping strategies to reduce fatigue and sleepiness could not

only improve sleep, vigilance and energy levels, but also mood and pain symptoms in the TBI population. Cognitive-behavioral therapy <sup>[45,46]</sup>, melatonin administration <sup>[47]</sup> and blue light therapy <sup>[48]</sup> all showed promising results in improving subjective sleep quality and reducing fatigue and sleepiness.

Factors other than common TBI comorbidities may also explain SWD. In the present study, both the overall severity score of injuries and longer hospital stays were associated with increased subjective fatigue and sleepiness, as well as with more napping and increased total sleep time per 24 h. However, correlation analyses failed to demonstrate significant associations between the severity of the TBI itself (duration of PTA, GCS score) and sleep-wake complaints or objective measures. This finding is in agreement with previous studies, in which no relationship was found between TBI severity and sleep duration more than one-year post-TBI <sup>[8,11,13]</sup>. The exploratory analyses of SWD in the 13 TBI participants who were taking psychoactive medications showed that this sub-group sustained greater overall injury severity, and accounted for the majority of differences between TBI adults and controls for fatigue, sleepiness, total sleep time and time spent in bed. Indeed, participants taking psychoactive medication slept an average of 60.5 min more than controls over the 24 h period. This increased time asleep was not observed in TBI participants who were not taking psychoactive medication. Moreover, despite that medicated TBI participants tended to have fewer morning obligations than controls, the same results were found when only days without obligations were analyzed (data not shown). When comparing our results with those reported in previous studies, we found interesting similarities. For example, medicated TBI subjects had a total sleep time of  $8.0 \pm 0.8$  h per 24 h, while previous studies reported  $8.1 \pm 0.5$  h in TBI subjects (whose medication status at time of testing was not reported) <sup>[7,11]</sup>. Yet, in the present study, total sleep time for TBI participants who did not use psychoactive medication was similar to what was observed in controls of our study and one previous study (Imbach et al. <sup>[11]</sup>:  $7.1 \pm 0.7$  h vs. our study:  $7.0 \pm 0.8$  h). In the study by Sinclair et al., (where psychoactive medication was taken by a part of their TBI participants), no significant increase in total sleep time per 24 h was found in their TBI participants compared to their controls <sup>[13]</sup>.

Based on our findings, it is plausible that studies using more strict exclusion criteria (ie, excluding TBI participants taking psychoactive medications) may fail to observe an increased

sleep duration following TBI, while those using more liberal criteria would be more likely to observe this sleep pattern. Our study raises questions regarding the inclusion of those participants in studies investigating the consequences of TBI, as these persons represent a significant proportion of all moderate to severe TBI, but may differ from non-medicated TBI adults in terms of functional outcome. Studies excluding TBI survivors taking medications can miss out on an important reality experienced by TBI adults and observed by clinicians. However, mixing participants using and not using medications can blur the interpretation of results. We therefore suggest that future studies clearly describe medications taken by participants and perform separate analyses for medication users and non-users.

The present study had certain limitations. Although our findings indicated normal sleep duration and sleep efficiency among TBI participants, we cannot exclude the possibility of more subtle nighttime sleep disturbances. Indeed, certain characteristics associated with the recuperative aspects of sleep (eg, slow waves, microarousals, percentage of specific sleep stages, etc.) can only be assessed using polysomnography. We also cannot exclude the possibility that the medication itself may have negative impacts on the sleep quality and, consequently, affect daytime fatigue and vigilance. In addition, while we agree that it is essential to control the possible effects of psychoactive medication on outcome measures, the small sample of medicated patients ( $n = 13$ ) allowed us to establish only preliminary associations between pharmacological treatment and change in sleep pattern following TBI. Exclusion of patients with daily use of hypnotics may have reduced the differences observed between TBI participants and controls on sleep- wake measures. Moreover, having excluded patients with comorbidities (eg, diagnosed mood disorders, substance abuse) may reduce the generalizability of our results. Finally, missing data may not be at random, and may have impacted our statistics.

## **5. Conclusion**

No objective trace of SWD could be found in our sample of moderate to severe TBI adults, despite the fact that they reported high levels of daytime sleepiness and fatigue as well as low sleep quality. Nevertheless, our results show that individuals with TBI spend more time in bed and sleep slightly more, most probably in an effort to decrease daytime sleepiness and fatigue. It is important to highlight that daytime complaints and increased sleep duration were mainly found

in TBI survivors using psychoactive medications. Therefore, our results demonstrate that taking into account the use of psychoactive medications during both recruitment and data analysis may be of prime importance in future studies that aim to understand sleep and daytime drowsiness complaints during the chronic stage of TBI.

### **Funding**

This study was supported by research grants to N.G. from the Canadian Institutes of Health Research (#FDN154291 and #MOP115172) and from the Consortium pour le développement de la recherche en traumatologie du Québec (#34851). N.G. and J.C. receive salary awards from the Fonds de la recherche du Québec-Santé. E.S. receives a studentship from the Canadian Institutes of Health Research.

### **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this work. The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.012>.



## References

1. Ponsford JL, Parcell DL, Sinclair KL, et al. Changes in sleep patterns following traumatic brain injury: a controlled study. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2013; 27(7): 613-21.
2. Parcell DL, Ponsford JL, Rajaratnam SM, et al. Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(2): 278-85.
3. Cantor JB, Ashman T, Gordon W, et al. Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil* 2008; 23(1): 41-51.
4. Duclos C, Dumont M, Wiseman-Hakes C, et al. Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathol Biol (Paris)* 2014; 62(5): 252-61.
5. Ouellet MC, Morin CM. Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(8): 1298-302.
6. Kempf J, Werth E, Kaiser PR, et al. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(12): 1402-5.
7. Imbach LL, Valko PO, Li T, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain* 2015; 138(Pt3): 726-35.
8. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, et al. Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients. *J Sleep Res* 2013; 22(6): 634-9.
9. Cantor JB, Bushnik T, Cicerone K, et al. Insomnia, fatigue, and sleepiness in the first 2 years after traumatic brain injury: an NIDRR TBI model system module study. *J Head Trauma Rehabil* 2012; 27(6): E1-14.
10. Theadom A, Rowland V, Levack W, et al. Exploring the experience of sleep and fatigue in male and female adults over the 2 years following traumatic brain injury: a qualitative descriptive study. *BMJ Open* 2016; 6(4): e010453.
11. Imbach LL, Buchele F, Valko PO, et al. Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology* 2016; 86(21): 1945-9.
12. Grima N, Ponsford J, Rajaratnam SM, et al. Sleep disturbances in traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(3): 419-28.
13. Sinclair KL, Ponsford J, Rajaratnam SM. Actigraphic assessment of sleep disturbances following traumatic brain injury. *Behav Sleep Med* 2014; 12(1): 13e27.

14. Suzuki Y, Khoury S, El-Khatib H, et al. Individuals with pain need more sleep in the early stage of mild traumatic brain injury. *Sleep Med* 2017; 33: 36-42.
15. Baumann CR, Werth E, Stocker R, et al. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain: J Neurol* 2007; 130(Pt7): 1873-83.
16. Wiseman-Hakes C MB, Mollayeva T, Gargaro J, et al. A profile of sleep architecture and sleep disorders in adults with chronic traumatic brain injury. *J Sleep Disord Ther* 2016;5(1).
17. Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Sleepiness and fatigue following traumatic brain injury. *Sleep Med* 2012; 13 (6): 598-605.
18. Parcell DL, Ponsford JL, Redman JR, et al. Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89 (5): 843-50.
19. Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, et al. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 74 (21): 1732-8.
20. Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 357-62.
21. Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91 (11): 1637-40.
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-5.
23. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46 (10): 1121-3.
24. Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 1989; 28 (2): 193-213.
25. Boyne K, Sherry DD, Gallagher PR, et al. Accuracy of computer algorithms and the human eye in scoring actigraphy. *Sleep Breath* 2013; 17 (1): 411-7.
26. Kamper JE, Garofano J, Schwartz DJ, et al. Concordance of actigraphy with polysomnography in traumatic brain injury neurorehabilitation admissions. *J Head Trauma Rehabil* 2016; 31 (2): 117-25.
27. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest* 2011; 139 (6): 1514-27.

28. Baker SP, O'Neill B, Haddon Jr W, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14 (3): 187-96.
29. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow outcome scale and the extended Glasgow outcome scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998; 15 (8): 573-85.
30. Beck AT, Steer RA, Ball R, et al. Comparison of Beck depression inventories-IA and - II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67 (3): 588-97.
31. Beck AT, Sterr RA, Brown GK. Beck depression inventory: Manual. 2nd ed. Boston, MA: Harcourt Brace; 1996.
32. Mollayeva T, Kendzerska T, Colantonio A. Self-report instruments for assessing sleep dysfunction in an adult traumatic brain injury population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2013; 17 (6): 411-23.
33. Ziino C, Ponsford J. Measurement and prediction of subjective fatigue following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11(4): 416-25.
34. Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury—their nature, causes, and potential treatments. *J Head Trauma Rehabil* 2012; 27 (3): 224-33.
35. American Academy of Sleep Medicine Board of D. In: International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL; 2014.
36. Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, et al. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2009; 66 (4): 555-9.
37. Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, et al. Damage to histaminergic tuberomammillary neurons and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2015; 77 (1): 177-82.
38. Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, et al. Damage to arousal-promoting brainstem neurons with traumatic brain injury. *Sleep* 2016; 39 (6): 1249-52.
39. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21 (3): 199-212.

40. Kahn M, Sheppes G, Sadeh A. Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *Int J Psychophysiol* 2013; 89 (2): 218-28.
41. Mayers AG, Baldwin DS. The relationship between sleep disturbance and depression. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2006; 10 (1): 2-16.
42. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J-C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006; 10 (5): 357-69.
43. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012; 379 (9821): 1129-41.
44. Lavigne G, Smith MT, Denis R, et al. Pain and sleep. In: *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Elsevier; 2011. p. 1442-51.
45. Ouellet MC, Morin CM. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case experimental design. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88 (12): 1581-92.
46. Lu W, Krellman JW, Dijkers MP. Can Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia also treat fatigue, pain, and mood symptoms in individuals with traumatic brain injury? A multiple case reports. *Neuro Rehabilitation* 2016; 38 (1): 59-69.
47. Grima NA, Rajaratnam SM, Mansfield D, et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2018; 16 (1): 8.
48. Sinclair KL, Ponsford JL, Taffe J, et al. Randomized controlled trial of light therapy for fatigue following traumatic brain injury. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2014; 28 (4): 303-13.

## **Article 2: Slow wave activity moderates the association between new learning and traumatic brain injury severity**

Héjar El-Khatib<sup>1,2</sup>, Erlan Sanchez<sup>1,3</sup>, Caroline Arbour<sup>1,4</sup>, Solenne Van Der Maren<sup>1,2</sup>, Catherine Duclos<sup>6</sup>, Hélène Blais<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2</sup>, Guido Simonelli<sup>1,2</sup>, Charlotte Hendryckx<sup>1,2</sup>, Jean Paquet<sup>1</sup>, Nadia Gosselin<sup>1,2</sup>

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Recherche CIUSSS NIM, Montreal, Canada
2. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Canada
4. Faculty of Nursing, Université de Montréal, Montreal, Canada
5. Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada
6. School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada

**Soumis dans :** Sleep

**Contribution :** Participation au recrutement des participants, à l'acquisition des données, à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats, à l'écriture de la première version de l'article et des versions subséquentes.

## **Abstract**

**Study Objectives.** Sleep-wake complaints and difficulty in making new learning are among the most persistent and challenging long-term sequelae following moderate-severe traumatic brain injury (TBI). Yet, it is unclear whether, and to what extent, sleep characteristics during the chronic stage of TBI contribute to sleep-wake and cognitive complaints. We aimed to characterize sleep architecture in chronic moderate-severe TBI adults and assess whether non-rapid eye movement slow wave activity (SWA) is associated to next day performance in episodic memory tasks according to TBI severity.

**Methods.** Forty-two moderate-to-severe TBI participants, 12 to 47 months post-injury, and 38 healthy controls were tested with one night of in-laboratory polysomnography, followed the next morning by questionnaires (sleep quality, fatigue, sleepiness) and neuropsychological assessment. We used multiple regression analyses to assess the moderator effect of SWA power on TBI severity and next-day memory performances.

**Results.** We found that TBI participants reported worse sleep quality and fatigue, and had worse cognitive performances than controls. No between group differences were found on macro- and micro-architecture of sleep. However, SWA significantly interacted with TBI severity to explain next-day memory performances: higher SWA was more strongly associated to better memory performances in more severe TBI compared to milder TBI.

**Conclusions.** This study provides evidence that the injured brain is able to produce macro- and micro-architecture of sleep comparable to what is seen in healthy controls. However, with increasing TBI severity, lower non-rapid eye movement SWA power is associated with reduced ability to learn and memorise new information the following day.

**Keywords:** polysomnography, sleep, slow wave activity, episodic memory, brain injury, cognition

## 1. Introduction

At least 65% of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) survivors report long-term cognitive dysfunction, which is confirmed by neuropsychological assessment<sup>1,2</sup>. These deficits involve high-level cognitive functions, such as processing speed, attention, executive functioning and memory. Among these, difficulty in new learning and episodic memory are part of the most frequent and disabling cognitive complaints reported by moderate-severe TBI survivors and their families, and they can significantly interfere with return to education and professional vocation<sup>2,3</sup>. Forty to eighty percent of adults with chronic moderate to severe TBI also report sleep-wake cycle problems, including difficulty initiating or maintaining sleep, non-restorative sleep, fatigue, sleepiness, and need for naps<sup>4-8</sup>. Considering the well-known role of sleep in brain plasticity and cognitive functioning<sup>9</sup>, sleep-wake disturbances may interact with damaged brain structures and functions, and increase cognitive dysfunctions in this population. A few studies have reported that sleep quality and quantity, as estimated with actimetry, predict sub-acute functional and global cognitive recovery in TBI patients<sup>10-12</sup>, and a preliminary study has shown that improving sleep leads to improved cognitive functioning in the context of chronic TBI<sup>13</sup>. However, the question remains as to whether TBI survivors are more dependent on sleep for next-day cognitive functioning compared to healthy controls. Moreover, it is unclear whether specific sleep characteristics (e.g. sleep stages or electroencephalographic [EEG] oscillations) are particularly important for sustaining cognitive functioning following TBI.

To address these questions, we first have to verify which sleep characteristics are affected in TBI survivors. Unfortunately, while adults with moderate to severe TBI have consistently reported poor sleep quality, there is no consensus about the integrity of sleep macro- and micro-architecture during the chronic stage of moderate to severe TBI. According to a recent meta-analysis that investigated polysomnographic (PSG) sleep architecture depending on TBI severity (n= 305 mild to severe TBI, time post injury > 6 months), moderate to severe TBI is associated with decreased sleep efficiency, reduced amount of N2 sleep, and increased amount of N3 sleep compared to healthy controls, while no difference is found between mild TBI and healthy controls<sup>14</sup>. However, inconsistencies in sample characteristics (e.g., homogeneous versus mixed TBI severity, comorbidities, medication use) and methodologies (e.g., formal diagnosis versus

self-reported TBI, community-dwelling TBI population versus symptomatic samples) could have weakened the strength of these findings. In fact, to our knowledge, only two groups have assessed sleep macro-architecture in a community-dwelling population with chronic moderate to severe TBI. Compared to healthy controls, the first study on 23 TBI participants (time since injury:  $1.1 \pm 0.7$  years) found disturbed sleep quality (poorer sleep efficiency, longer wake after sleep onset) and increased N3 sleep with PSG<sup>8</sup>, while the second revealed no objective change in PSG parameters in their TBI sample ( $n = 22$ , time since injury:  $4.4 \pm 3.0$  years)<sup>15</sup>.

Regarding sleep micro-architecture, to our knowledge, three research groups have examined non-rapid eye movement (NREM) slow-wave activity (SWA, generally between 0.6 and 5.5 Hz) after mild to severe TBI. Reduced NREM SWA was found at 6 months post-TBI in 42 TBI (including 32 participants with mild TBI) when compared to controls<sup>16</sup>. In this group, SWA returned to normal values at 18 months post-TBI<sup>17</sup>. However, in another study, reduced NREM SWA total power was observed on 20 participants with self-reported mild to severe TBI in average 6.7 years post-injury (range 1-20 years)<sup>18</sup>. Recently, we found no differences in NREM SWA total power and SWA power in the different sleep cycles between 23 moderate to severe TBI participants and 27 healthy controls<sup>19</sup>. However, in this study, more severe cerebral white matter damage was associated with more NREM SWA power<sup>19</sup>. This association between NREM SWA and white matter damage has raised questions regarding a possible interaction between SWA, the extent of brain damage and their impact on cognitive functioning. NREM SWA is known to support declarative memory<sup>9</sup>: in addition to the consolidation of previously-learned information, SWA enhances the encoding of new memories after sleep<sup>20,21</sup>. Therefore, SWA has the potential to impact learning abilities after TBI. Whether adults with more severe TBI show stronger associations between SWA and next day cognitive functioning, and more specifically for declarative memory, is unknown.

In the present study, we compared sleep macro- and micro-architecture between a community-dwelling TBI population (1-4 years post-trauma) and healthy controls. We also tested the hypothesis that NREM SWA moderates the association between TBI severity and next-day performance on episodic declarative memory tasks. We predicted that participants with



more severe TBI would show a stronger association between NREM SWA and declarative memory performance the next day.

## **2. Materials and methods**

### **2.1 Participants**

Participants were drawn from a list of patients admitted to a tertiary trauma center in Montreal, Canada, between 2010 and 2016, consecutively to a moderate to severe TBI diagnosis. Eligibility criteria were as follows: (1) age between 18 and 60 years old at the time of the TBI; (2) a Glasgow Coma Scale (GCS) score less than 13<sup>22</sup> at hospital admission; and (3) TBI sustained between 1 to 4 years before inclusion in our study. All diagnoses were made by a neurosurgeon after hospital admission according to the medical guidelines of Menon, et al.,<sup>23</sup>. Individuals were not invited to participate in this study if they had: (1) a diagnosis of psychiatric, neurological or sleep disorder prior to, or after the TBI; (2) a history of multiple TBI; or (3) chronic substance abuse. Of the initial 394 patients, 145 met our criteria based on their medical charts. Participants invited to participate were then contacted by phone for a structured interview and were excluded if they reported: (1) a daily use of hypnotic medication; (2) a body mass index > 40 (because our protocol has a magnetic resonance imaging part not presented here); (3) a pregnancy; (4) jet lag or night work leading to an atypical sleep schedule in the month preceding the study; or (5) an inability to communicate in French or English. Inability to reach participants and eligibility assessment performed in the phone interviews excluded 80 subjects. The 65 remaining subjects were invited to participate in this study and of those, 42 agreed. A group of 38 healthy controls with similar age range and sex distribution was recruited through local advertisements and newspaper ads. The same exclusion criteria as for TBI participants were used. Written informed consent was obtained from all study participants and the *Centre intégré universitaire en santé et services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal* Research Ethics Board approved the study.

Questionnaires and actimetry data derived from 34 TBI patients and 34 controls have been reported in previous study<sup>24</sup>. An earlier study on cerebral white matter integrity and slow waves

also reported on data from a sub-group (23 TBI and 27 control participants) of our study participants<sup>19</sup>.

## **2.2 Overview of the protocol**

All TBI and control participants wore an actimetric device (Actiwatch Spectrum, Philips-Respiromics, Andover, MA) on their non-dominant wrist, while simultaneously completing a sleep diary during 7 consecutive days (described in details in El-Khatib et al., 2019)<sup>24</sup>. Actimetric recording was followed by a one-night of in-laboratory PSG. The next day, a structured interview was conducted to assess TBI outcome (e.g., occupational situation), and a series of questionnaires was administered to assess sleep-wake complaints and comorbidities: Beck Depression Inventory-II<sup>25</sup>, Beck Anxiety Inventory<sup>25</sup>, Pain Intensity Numeric Scale, Epworth Sleepiness Scale<sup>26</sup>, Fatigue Severity Scale<sup>27</sup>, Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>28</sup>; higher scores on any of these scales or indexes indicate higher levels of symptomatology. Moreover, a neuropsychological assessment was performed in the morning. Cognitive domains that are frequently affected by TBI were covered by the following tests: (1) Color-Word-Interference 1 and 2 (D-KEFS)<sup>29</sup> and Trail-Making-Test A<sup>30</sup> to assess processing speed; (2) Color-Word-Interference 3 and 4 and Trail-Making-Test B to assess executive function (i.e., cognitive inhibition and flexibility); (3) Indirect Digit-Span and Letter-Number Sequencing (WAIS-IV)<sup>31</sup> to assess working memory (i.e., capacity to hold briefly information in memory while manipulating it); (4) Immediate recall across the learning trials and delayed recall 25 minutes later on the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R; forms modality)<sup>32</sup>, the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT; words modality)<sup>33</sup> and the Logical Memory (WMS-IV; story modality)<sup>34</sup> to assess episodic learning and memory (i.e., ability to learn and remember at a later time information presented visually and verbally). Matrix sub-test from WAIS-IV was also administered to have a measure of reasoning abilities.

## **2.3 Data acquisition**

### **2.3.1 TBI clinical variables**

We collected the GCS score upon admission, the post-traumatic amnesia (PTA) duration and the duration of hospital stay from medical charts. PTA refers to the period after injury when the patient is disoriented and unable to retain new information<sup>35</sup>. PTA has been demonstrated to be a strong indicator of acute brain injury severity and long-term functional and cognitive outcome<sup>36-38</sup> and was therefore used as our main TBI severity variable. The Injury Severity Score was used to assess overall trauma severity of patients with multiple injuries<sup>39</sup>. Current medication use was documented for each participant.

### **2.3.2 Polysomnography**

Sleep recording was previously described in details<sup>19,40</sup>. Briefly, PSG was obtained for one night with a Grass polygraph (amplifier gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz) and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using Harmonie software (Stellate Systems, Montreal, Canada). We used a 20 EEG channel montage with a linked mastoid reference. PSG included an electrooculogram, a submental electromyogram, and electrocardiogram. Periodic leg movements were measured using a bilateral anterior tibialis muscle electromyogram. We used an abdominal strain gauge and oronasal canula to monitor respiration, a microphone to measure snoring, and a transcutaneous finger pulse oximeter to measure oxygen saturation. Bedtime was set between 22:00 and 23:30, adjusted for the participant's usual schedule, and sleep offset was at 7:00.

### **2.4 Sleep macro-architecture analyses**

Sleep stages and events were scored according to the American Academy of Sleep Medicine Manual (Iber et al., 2007) by a trained polysomnographic technologist. The following sleep variables were calculated for the nocturnal sleep period: sleep latency, rapid eye-movement (REM) latency, total sleep time, wake after sleep onset, sleep efficiency, percentage of stages N1, N2, N3 and REM, micro-arousal index, apnea-hypopnea index, and periodic limb movements index (for details see previous studies<sup>40,42,43</sup>).

### **2.5 Sleep micro-architecture analyses**

EEG spectral power for NREM (stages N2 and N3) and REM sleep was computed with a homemade software package (Harmonie Stellate Systems ©, Montreal, Canada) on the left frontal (F3), central (C3), parietal (P3) and occipital (O1) electrodes, as previously performed by our group<sup>40,42,43</sup>. In summary, we used 5-s artefact-free sections for NREM sleep and a total of 120 seconds artefact-free sections for REM sleep, with a spectral resolution of 0.25 Hz. The absolute power of delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta 1 (13-22 Hz), beta 2 (22-32 Hz) and total power (0.5-32 Hz) were computed on each derivation. Each frequency band power for each electrode was transformed into a percentage of all-night NREM or REM sleep spectral power (e.g., relative delta power =  $\text{delta}/(\text{delta}+\text{theta}+\text{alpha}+\text{beta1}+\text{beta2})$ ) and referred to as the relative power<sup>40,43</sup>. We also used a broader range of frequencies for NREM SWA (0.6-5.5 Hz)<sup>44,45</sup>. Absolute and relative NREM SWA of all night and each cycle (1 to 3) were also computed. NREM SWA relative power by cycle referred to the SWA power of the selected cycle was divided by all-night NREM SWA.

## 2.6 Statistical analyses

All analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25 (Chicago, IL, USA). We assessed group differences on demographic and clinical characteristics, questionnaires, cognitive performance and PSG macro-architecture variables using Student's independent t-tests for quantitative variables, and Chi-square tests for nominal data. Regarding spectral power analyses, we performed two-way analyses of variance (ANOVAs) with one independent factor (Groups: TBI and control) and one repeated factor (Derivations: F3, C3, P3, O1) on spectral power for each frequency band for NREM and REM sleep separately. The same ANOVAs were conducted for both absolute and relative NREM SWA spectral power of all night and each cycle (1 to 3) separately. Simple effect analyses were used in the case of significant interaction effects and Tukey HSD tests for multiple mean comparisons. A Greenhouse–Geisser correction for sphericity was applied to all repeated measures.

To examine the NREM SWA moderator effect on the relationship between TBI severity and cognitive performance in episodic learning-memory, we performed a simple moderation analysis using model 1 multiple regression of Hayes' Process macro for SPSS<sup>46</sup>. We included in the model "NREM SWA power" as the moderator variable (W), "Duration of PTA" as the

independent variable (X), and “performance in the memory test” as the dependant variable (Y). The effects of (X) and (W) on the dependent variable (Y) were calculated at the first step of the multiple regression analysis, then the interaction effect (X)\*(W) was added at the second step. Given that SWA reflects homeostatic sleep pressure and shows predominant activity in the frontal region and during the first period of sleep<sup>44,47</sup>, NREM SWA power on F3 derivation during all night and for the first sleep cycle were used as moderator variables. Moderator analyses were tested on six learning-memory variables: for BVMT-R and HVLT, total correct forms or words recalled in learning trials and delayed recall; and for Logical Memory subtest, immediate and delayed story recall. All variables entered in the model were continuous and the independent variable and the moderator were centered before regression. In the present study, an alpha was set at 0.01. Moreover, all analyses were also performed in patients using and not using psychoactive medication separately.

### **3. Results**

#### **3.1 Sample characteristics**

Demographic, clinical, questionnaires and neuropsychological data are shown in Table 1. Participants with TBI were tested on average  $24.1 \pm 10.3$  (range 12-47) months following the injury. Participants with TBI had more symptoms of depression and anxiety, and higher levels of pain and fatigue than controls. They also reported poorer sleep quality than controls. Neuropsychological evaluation indicated significant deficits in the TBI group compared to the control group for several cognitive functions including processing speed, working memory, executive functions and episodic learning-memory. When education was added as a covariate, these group differences remained significant.

Eighteen TBI participants were prescribed psychoactive medication, including 10/18 with poly-medication prescriptions at the time of the study. When possible and following medical advice, psychoactive medications were ceased 1 to 21 days before the PSG, but all 18 patients were considered as psychoactive medication users in our analyses. Medication included antidepressants (n=9, 4 stopped before testing), psychostimulants (n=8, 6 stopped before testing), anticonvulsants (n=4, 1 stopped before testing), antipsychotics (n=1, not stopped before testing),

analgesic agents (n=5, 3 stopped before testing). Compared to non-medicated TBI participants (n=24), TBI participants using psychoactive medication had longer hospital stays in the acute stage (users: 36.4 ±19.1 days vs. non-users 25.9 ±14.1 days;  $t = 2.0$  ,  $p = 0.04$ ), but similar PTA duration (users: 16.2 ±15.0 days vs. non-users: 13.1 ±15.8 days;  $t = 0.6$  ,  $p = 0.5$ ) and Injury Severity Scale (users: 28.8 ±11.7 vs. non-users 25.2 ±9.4;  $t = 1.0$  ,  $p = 0.2$ ). Interestingly, the two groups did not significantly differ regarding comorbidities (scores on questionnaires for depression, anxiety and pain) or neuropsychological assessment.

**Table 1.** Demographic, clinical, questionnaires and neuropsychology characteristics of TBI and control participants

	TBI (n= 42)	Controls (n= 38)	$\chi^2$ or $t$ value	$p$ value	$\eta^2$ value
<b>Subject characteristics</b>					
Male/Female	28/14	27/11	0.17	.67	
Age at testing, years	32.2 ± 13.9	30.5 ± 12.6	0.55	.58	
Education, years	12.6 ± 2.6	15.0 ± 2.4	-4.25	<b>&lt;0.001</b>	0.18
Employed or student, n (%)	20 (47.6%)	27 (71.1%)	4.52	.03	
<b>Clinical variables of TBI</b>					
Delay post-injury, months	24.1 ± 10.3	-	-	-	
GCS upon admission	7.8 ± 2.8	-	-	-	
Post traumatic amnesia duration, days	14.5 ± 15.3	-	-	-	
Duration of hospital stay, days	30.3 ± 17.5	-	-	-	
Injury Severity Score	25.9 ± 10.9				
<b>Questionnaires</b>					
Beck Depression Inventory	15.8 ± 10.1	4.4 ± 5.1	6.24	<b>&lt;0.001</b>	0.33
Beck Anxiety Inventory	10.07 ± 8.3	4.08 ± 5.4	3.74	<b>&lt;0.001</b>	0.15
Average weekly pain on 10 (NS)	2.7 ± 2.1	1.03 ± 1.4	4.18	<b>&lt;0.001</b>	0.18
Epworth Sleepiness Scale	9.05 ± 5.06	6.7 ± 4.2	2.18	.03	
Fatigue Severity Scale	40.7 ± 15.5	29.6 ± 11.3	3.55	<b>.001</b>	0.13
Pittsburgh Sleep Quality Index	6.3 ± 3.2	4.5 ± 2.2	2.91	<b>.005</b>	0.09
<b>Neuropsychological assessment</b>					
Matrix WAIS-IV (raw score)	19.4 ± 4.2	20.3 ± 3.7	-0.99	.32	
Color Word Interference 1 time (s)	30.4 ± 5.09	27.2 ± 4.6	2.85	<b>.006</b>	0.09
Color Word Interference 2 time (s)	23.5 ± 4.5	19.1 ± 3.1	4.99	<b>&lt;0.001</b>	0.24
Color Word Interference 3 time (s)	57.2 ± 15.02	48.7 ± 13.2	2.62	.01	
Color Word Interference 4 time (s)	69.01 ± 30.5	49.6 ± 7.4	3.79	<b>&lt;0.001</b>	0.15
Trail Making Test A (s)	29.5 ± 11.4	24.9 ± 8.5	2.01	.04	
Trail Making Test B (s)	78.9 ± 31.7	60.9 ± 25.4	2.74	<b>.008</b>	0.08
Direct digit span WAIS-IV (raw score)	9.2 ± 2.2	11.2 ± 2.4	-3.65	<b>&lt;0.001</b>	0.14
Indirect digit span WAIS-IV (raw score)	8.02 ± 2.05	9.2 ± 2.8	-2.14	.03	

Number-Letter Sequencing WAIS-IV (raw score)	18.05 ± 2.6	20.1 ± 3.3	-3.03	<b>.003</b>	0.10
BVMT – R					
Learning trials (no. of correct forms)	24.5 ± 6.7	28.4 ± 6.6	-2.53	.01	
Delayed recall (no. of correct forms)	3.09 ± 2.1	9.7 ± 10.7	-1.73	.08	
HVLТ					
Learning trials (no. of correct words)	23.2 ± 5.3	26.3 ± 4.4	-2.80	<b>.006</b>	0.09
Delayed recall (no. of correct words)	8.1 ± 2.6	9.4 ± 2.1	-2.30	.02	
Logical Memory (WMS –IV)					
Immediate recall of story A	15.2 ± 4.06	17.7 ± 2.9	-3.11	<b>.003</b>	0.11
Delayed recall of story A	16.7 ± 3.4	19.3 ± 2.5	-3.75	<b>&lt;0.001</b>	0.15

Data are expressed as means ± SD. GCS = Glasgow Coma Scale. NS = numeric scale. WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale- Fourth Edition. BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised. HVLТ: Hopkins Verbal Learning Test. WMS-IV = Wechsler Adult Memory Scale- Fourth Edition. Neuropsychological testing missing for n=2 TBI.

### 3.2 Sleep macro-architecture

PSG results of TBI and control participants are presented in Table 2. No significant group differences for the sleep macro-architecture were observed. Detailed scores indicate that 10 TBI participants had an apnea-hypopnea index > 5 including 3 with apnea-hypopnea index > 15, and 3 TBI participants had a periodic limb movements index > 20. In the control group, 3 participants had an apnea-hypopnea index > 5, but < 15, and 2 participants had a periodic limb movements index > 20. Macro-architecture analyses were therefore repeated by excluding these subjects (n=12 TBI, n=2 controls) and results also showed no significant group differences in PSG macro-architecture.

Actimetry measures during the week preceding the PSG suggested that 3 TBI participants and 4 controls presented a total sleep time shorter than 5 h the night prior to the PSG, which was low when compared to the rest of their week. In addition, while we asked participants to refrain from napping during the day of the PSG, 7 TBI participants and 3 controls had a lack of motor activity on their actimetry data for a least 30 minutes, which may be indicative of a nap. Therefore, all PSG analyses were repeated after excluding these subjects (n=10 TBI, n=7 controls) and again, no group differences in PSG macro-architecture were found.

To investigate the influence of medication, group differences were tested between medicated TBI participants, non-medicated TBI participants and controls using one-way analyses of variance (ANOVA) and no significant group effects for sleep macro-architecture variables was found.

**Table 2.** PSG macro-architecture of TBI and control participants

	TBI (n= 42)	Controls (n= 38)	<i>t</i> value	<i>p</i> value
<b>Sleep macro-architecture</b>				
Bedtime (h:m)	22:43 ± 00:34	22:49 ± 00:17	-0.93	.35
Waketime (h:m)	06:53 ± 00:17	06:59 ± 00:07	-2.44	.01
Sleep onset latency (min)	21.9 ± 18.7	27.4 ± 28.5	-1.42	.16
REM latency (min)	101.1 ± 75.5	111.7 ± 60.6	-0.69	.49
Total sleep time (min)	412.4 ± 45.4	411.0 ± 54.5	0.55	.58
Wake after sleep onset (min)	52.9 ± 34.2	45.7 ± 36.7	0.90	.36
Sleep efficiency (%)	91.00 ± 5.6	90.8 ± 6.5	0.12	.90
Stage N1 sleep (%)	9.5 ± 4.8	9.6 ± 5.6	0.27	.78
Stage N2 sleep (%)	55.1 ± 8.01	54.6 ± 7.8	0.28	.77
Stage N3 sleep (%)	17.3 ± 9.9	17.2 ± 9.04	0.05	.98
REM sleep (%)	17.4 ± 5.3	18.4 ± 5.6	-0.77	.44
Micro-arousal index (no./h)	8.00 ± 3.8	9.5 ± 4.6	-1.66	.10
Apnea-hypopnea index (no./h)	3.6 ± 5.9	2.03 ± 2.4	1.67	.09
Periodic limb movements index (no./h)	10.8 ± 20.4	5.7 ± 7.3	1.43	.15

Data are expressed as means ± SD. REM = rapid eye movement.

### 3.3 EEG spectral analyses

Figures 1, 2 and 3 in supplemental materials present absolute and relative EEG spectral power for TBI and control subjects. No differences were found between the TBI and control groups in any frequency bands for NREM and REM sleep and for all electrodes tested. In the more detailed analyses of NREM SWA specifically, no group differences were observed in all night analysis or for any sleep cycles. When participants with non-regular sleep on actimetry (e.g., short sleep duration, suspected napping) or using psychoactive medication were excluded from analyses, the absence of group effect remained. Group differences were also tested between



medicated TBI participants, non-medicated TBI participants and controls using one-way analyses of variance (ANOVA) and no significant group effects for EEG spectral power variables was found.

### **3.4 Moderating effect of SWA on the relationship between TBI severity and memory performance**

Our multiple regression models showed that NREM SWA power interacts with TBI severity to predict next day episodic memory performance in the TBI group (see Table 3). More precisely, frontal absolute NREM SWA during the first sleep cycle significantly moderated the association between PTA duration and memory variables, including learning trials on BVMT-R ( $p < 0.05$ ), HVLIT ( $p < 0.05$ ) and Logical Memory ( $p < 0.01$ ), and delayed recalls on BVMT-R ( $p < 0.01$ ) and Logical Memory ( $p < 0.01$ ). This moderating effect accounted for 12.8% to 21.0% of the variation observed in memory tasks.

The interaction between NREM SWA power and PTA duration on memory performance is illustrated in Figure 1 and decomposed in Table 4. As recommended<sup>46</sup>, NREM SWA power and PTA duration were analysed by separating them in three levels (1 standard deviation [SD] below the centered mean, centered mean, 1 SD above the centered mean) which are conventionally chosen to represent three levels (low, medium, and high values) on the continuous variables. The relationship between PTA duration and cognitive performance was tested along the scale of NREM SWA (moderator variable). At 1 SD below the centered SWA mean (representing low SWA), the relationship between PTA duration and memory performances was negative and significant: patients with more severe TBI and lower SWA have poorer memory performance. At the centered SWA mean (representing average SWA), the relationship was also negative, but not significant. Finally, at 1 SD above the centered SWA mean (representing high SWA), the relationship was positive, but non-significant. These results indicate that in severe TBI only, SWA power during first sleep cycle is associated with the ability to learn and memorise new information the next day.

**Table 3.** Multiple regression analyses: memory performance predicted by PTA duration and absolute NREM SWA power in the first sleep cycle

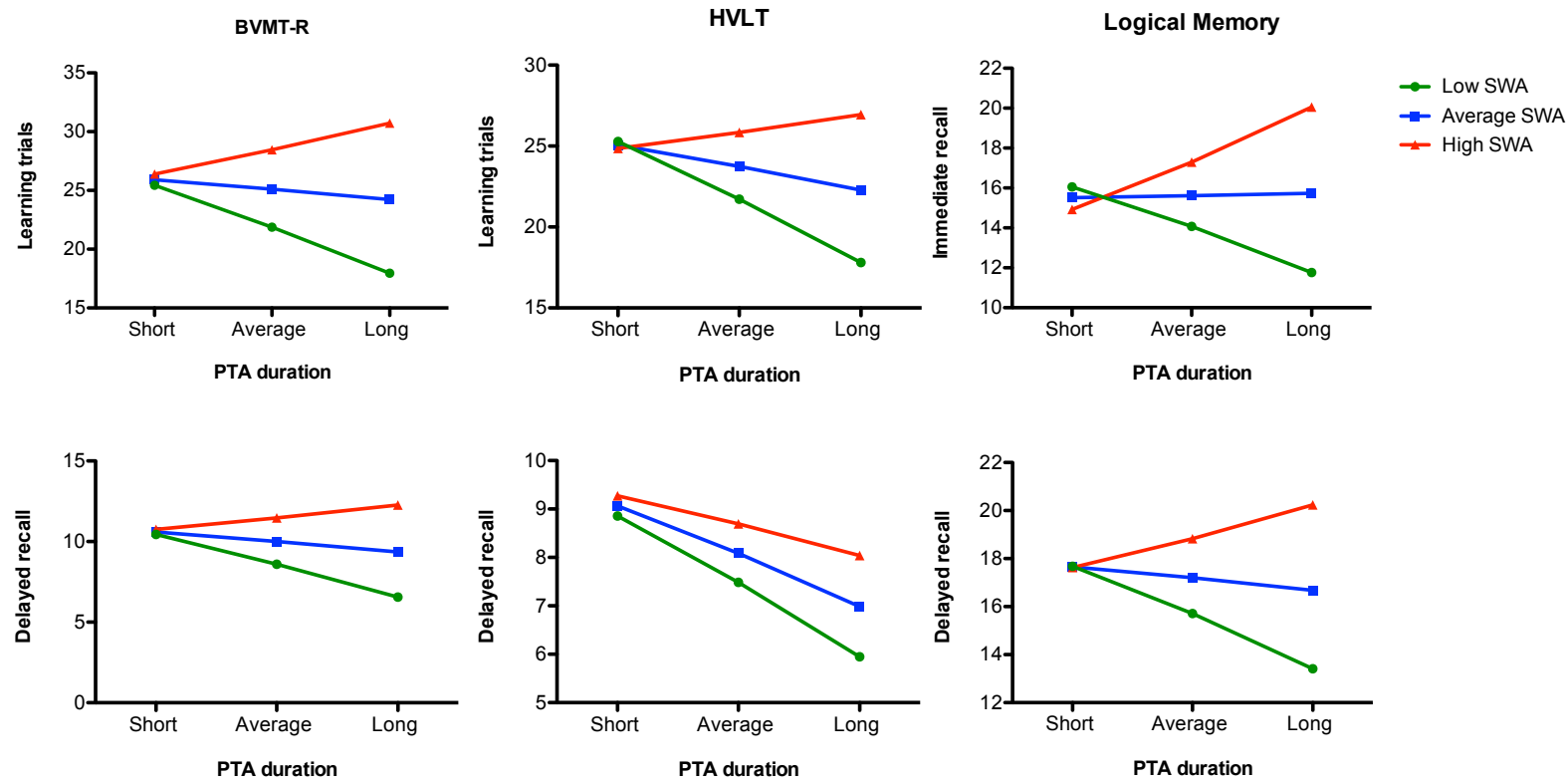
Predictors	BVMT-R			HVLТ			Logical Memory		
	$\beta$	$p$	R <sup>2</sup> change	$\beta$	$p$	R <sup>2</sup> change	$\beta$	$p$	R <sup>2</sup> change
<i>Learning trials/ Immediate recall</i>									
PTA duration	-.05	.36	-	-.09	.06	-	.007	.85	-
SWA power	.004	.003	-	.002	.02	-	.002	.02	-
PTA x SWA	.0003	.01	12.8%	.0002	.01	13.0%	<b>.0002</b>	<b>.005</b>	<b>21.0%</b>
<i>Delayed recalls</i>									
PTA duration	-.04	.09	-	-.10	.41	-	-.03	.30	-
SWA power	.002	.001	-	.0003	.71	-	.002	.006	-
PTA x SWA	<b>.0001</b>	<b>.006</b>	<b>15.2%</b>	.0000	.41	1.5%	<b>.0002</b>	<b>.008</b>	<b>16.8%</b>

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised. HVLТ: Hopkins Verbal Learning Test.  
PTA: Post Traumatic Amnesia. SWA: Slow Wave Activity.

**Table 4.** Conditional effects of PTA duration on memory performances with absolute NREM SWA power in the first sleep cycle as moderator

	BVMT-R		HVLТ		Logical Memory	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
<i>Learning trials/</i>						
<i>Immediate recall</i>						
One <i>SD</i> below mean	<b>-.24</b>	<b>.008</b>	<b>-.24</b>	<b>.001</b>	-.14	.01
At the mean	-.05	.36	-.09	.06	.007	.85
One <i>SD</i> above mean	.14	.20	.06	.44	.17	.02
<i>Delayed recalls</i>						
One <i>SD</i> below mean	<b>-.12</b>	<b>.0008</b>	-	-	<b>-.14</b>	<b>.002</b>
At the mean	-.04	.09	-	-	-.03	.30
One <i>SD</i> above mean	.05	.25	-	-	.08	.14

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised. HVLТ: Hopkins Verbal Learning Test.



**Figure 1.** Learning-memory performance and PTA degree (-1 SD: short, mean: average, +1 SD: long) according to absolute NREM SWA power levels (-1 SD: low, mean: average, +1 SD: high). BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised. HVL: Hopkins Verbal Learning Test. PTA: Post Traumatic Amnesia. SWA: Slow Wave Activity

Similar analyses were conducted with relative NREM SWA power during the first cycle, and also with absolute and relative NREM SWA power of the entire night. When relative NREM SWA spectral power during first sleep cycle was used as moderator, the interaction between SWA and PTA duration was also significant on memory performance. Compared to the moderator effect size of absolute SWA, a stronger effect on BVMT-R variables ( $R^2$ : 14.4% to 26.5%,  $p < 0.01$ ), but weaker effects on HVL and Logical memory variables ( $R^2$ : 6.9% to 11.9%,  $p < 0.09$ ) were found. Total SWA power (absolute and relative) moderated the association between TBI severity and memory performance, but only for the Logical Memory test ( $R^2$ : 9.8% to 14.2%,  $p < 0.05$ ).

### 3.5 Supplementary sensitivity analyses

In order to consider a possible influence of age or education, multiple regression models were repeated with age and education as covariates and we found a similar moderator effect of absolute SWA power on the association between PTA severity and learning-memory performance, but with a weaker effect ( $R^2$ : 7.9% to 21.3%,  $0.003 < p < 0.06$ ).

In order to consider a possible influence of medication or irregular sleep habits, multiple regression models were repeated by: 1) Excluding TBI participants who usually took medication ( $n=18$ ), which led to a stronger ( $R^2$ : 12.4% to 24.2%) but less significant ( $0.01 < p < 0.06$ ) moderator effect of absolute SWA power on the association between PTA severity and learning-memory performance; 2) Excluding TBI participants with non-regular sleep on actimetry ( $n=10$ ), which led to a weaker moderator effect of absolute SWA power on the association between PTA severity and learning-memory performances ( $R^2$ : 6.7% to 15.4% ,  $0.04 < p < 0.10$ ).

Multiple regression models were also conducted with other neuropsychological tests, and no other significant interaction between SWA power and PTA severity to predict cognitive domains other than memory were found.

Finally, the association between SWA and next day cognitive performance was also assessed in the control groups. We found that absolute SWA power (similarly for the first cycle and the entire night) was positively correlated with episodic memory performance ( $r$ : 0.39 to

0.47,  $0.002 < p < 0.05$ ), but no other significant correlations was found with other cognitive domains.

#### **4. Discussion**

The present study tested whether adults in the chronic stage of a moderate to severe TBI show differences in their sleep architecture and whether NREM SWA interacts with brain injury severity to explain next-day learning abilities. First, our results showed that despite reporting significant fatigue and lower sleep quality, TBI participants did not differ from controls on any macro- and micro-architecture PSG variables. Second, NREM SWA moderates the association between TBI severity and episodic memory performances in TBI participants: higher SWA power during the first sleep cycle was associated with better performances in learning and memorising new visual and verbal information the next day. Interestingly, this association was stronger for individuals who experienced more severe TBI compared to those with less severe TBI. Our results raise the question as to whether individuals with more severe TBI are more dependent on NREM SWA for next-day memory function.

#### **Sleep macro- and micro-architecture in the chronic stage of moderate to severe TBI**

Our TBI sample had significant brain injury: they had long hospital stay in the acute/post-acute stage, chronic cognitive deficits on all domains tested, and 52% of them were not able to return to work or school. Consistent with previous studies<sup>5-8,15</sup>, our sample of moderate to severe TBI experienced significantly higher levels of fatigue and worse sleep quality compared to controls. A trend for higher levels of sleepiness was also found in the TBI group compared to controls. Interestingly, contrary to conclusions of a recent meta-analysis<sup>14</sup>, we found no significant difference in nighttime PSG measures between moderate-severe TBI subjects and healthy controls. Various factors may have contributed to the heterogeneity between TBI sleep studies. First, the previous meta-analysis not only included studies on community-dwelling TBI population, but also those where patient recruitment was based on specific sleep complaints (insomnia and hypersomnia) or visits to sleep clinics<sup>48,49</sup>. Some studies included in this meta-analysis also used self-reported TBI diagnosis and/or grouped TBI of all severities and/or

included participants with a history of multiple TBI or concussions<sup>17,18,48,49</sup>. In our study, we recruited TBI patients based on their admission to our tertiary trauma center and on their medical diagnosis for moderate to severe TBI, excluding those with mild TBI and those who sustained a prior TBI. Moreover, having a diagnosed sleep disorder was an exclusion criterion. By using these criteria, our results could be more generalizable to the moderate and severe TBI general population and give an overview of sleep 1 to 4 years after TBI. Second, use of medication to treat cognitive, psychological and pain comorbidities following moderate to severe TBI can positively or negatively affect sleep architecture<sup>50</sup>. Yet, psychoactive medication use was not documented and/or controlled for in most studies on TBI and sleep<sup>14</sup>. How psychoactive medication has affected previous results is therefore unclear. In the present study, using hypnotic medication was an exclusion criterion and most TBI participants who were using psychoactive medication ceased their medication days prior to PSG recording. Moreover, no group difference was found on PSG variables when medicated (usual users), non-medicated and control participants were compared.

Globally, our results showed that a severely injured brain is able to produce a sleep macro-architecture and EEG spectral power during sleep that are comparable to what is seen in healthy controls, even in the presence of poor sleep quality complaints. As PSG only captures a punctual picture of sleep, it may not represent the overall portrait of the sleep-wake cycle in TBI adults at home. In our previous actimetry findings, we have highlighted that moderate to severe TBI survivors spend more time in bed, which is possibly an attempt to reduce daytime fatigue and sleepiness but may, in return, contribute to sleep problems<sup>24</sup>. In accordance with this hypothesis, it has been shown that fatigue, sleepiness and sleep problems reported in chronic moderate to severe TBI are positively correlated to anxiety, depression and pain distress<sup>4,5,7,24</sup>. It is therefore possible that environmental components and performance anxiety about sleep interfere with sleep quality at home.

### **Brain injury severity and the moderating effect of NREM SWA to predict next-day memory performance**

Episodic memory relies on a large neuronal circuit that includes the hippocampus, for processing of new information, and the prefrontal cortex, for the strategic aspect of memorization<sup>2</sup>. A large body of studies in healthy adults has shown that SWA plays a crucial

role in the consolidation of declarative information previously learned<sup>9</sup>, and also in the learning of novel information during the subsequent period of wakefulness<sup>20,21,51</sup>. The mechanism by which SWA benefits subsequent learning probably involves renormalization of synaptic homeostasis after a period of wakefulness<sup>52</sup>. More specifically, long-term depression of hippocampal synapses through the association between SWA, sharp waves and ripples could explain how learning abilities are restored after a period of sleep<sup>53</sup>.

How SWA interacts with specific brain particularities to predict next-day cognitive performance is an emerging field of research. In the elderly, decreased SWA associated with prefrontal cortex atrophy has been shown to contribute to memory disturbances<sup>54</sup>. In clinical populations such as those with schizophrenia, impaired cognitive performance, including episodic memory, has been associated with abnormal prefrontal and hippocampus cortical activation<sup>55</sup> and lower frontal SWA<sup>56</sup>.

In the present study, we found no change in SWA power in the TBI group compared to controls. However, moderation analyses showed that SWA predicted next-day learning performance and, more importantly, this association was stronger among individuals with more severe TBI. We hypothesize that increased SWA acts as a compensatory mechanism to support cognition in severely injured brains. As TBI survivors with a higher PTA during the acute phase represent those with more extended brain damage in the short and long term<sup>19,57</sup>, and the severity of cognitive deficits during the chronic phase of TBI is associated with the severity of brain damage<sup>58,59</sup>, a higher level of mental effort is probably needed during wakefulness. This increased effort could be translated to more sustained neuronal activity, which could explain, in return, the increased SWA to normalize synaptic strength. This increased dependence could explain why SWA variations more strongly affect next-day memory in the more severe TBI adults in our study. In line with this hypothesis, we have observed, in a previous study that included a subgroup of patients tested in the present study, that those with more severe cerebral white matter damage were those with the highest PTA duration, and also the highest NREM SWA power, especially in the first sleep cycle<sup>19</sup>. Of course, these hypotheses need to be tested with sleep-dependent memory tasks and an experimental protocol where TBI participants would be asked to learn before the sleep period, with memory performance being tested again after the sleep period.



## **Strengths and weaknesses of the study**

In the present study, we paid particular attention to the medication used. In fact, 38 to 77% of adults with chronic moderate to severe TBI use psychoactive medications<sup>5,15,60,61</sup>. Participants taking psychoactive medications are often those with poorer functional and cognitive recovery, and excluding them from TBI studies leads to unrepresentative samples. In our previous actimetry study, we showed that chronic changes in sleep-wake cycles were only observed in TBI participants who used psychoactive medications<sup>24</sup>. To address this issue medication use should be documented and analyses in subjects with and without psychoactive medication should be conducted separately. A limitation of this study is the absence of an adaptation night, which did not allow us to eliminate a possible first night effect. Indeed, recent meta-analyses highlight that the presence of an adaptation night prior to assessment accounts for the variance in N3 sleep amount and total sleep time between PSG studies following TBI<sup>14</sup>. However, considering the challenge related to moderate-severe TBI sample recruitment, spending another night in the laboratory could have been constraining and possibly reduced our sample size.

## **5. Conclusions and clinical implications**

In the present study, the moderating effect of NREM SWA was specifically observed for memory tasks in TBI participants. This observation is congruent with the suspected role of NREM SWA in memory. Difficulty in new learning and memory performance often challenge the return to work or school in TBI survivors<sup>2</sup>. Our findings raised the question whether sleep, and more precisely SWA, is a potential target to improve cognitive performance in chronic moderate to severe TBI. Although there is a lack of data regarding the influence of sleep disturbances (e.g., sleep deprivation) on cognition in adults with chronic moderate-severe TBI, few studies have shown significantly worse cognitive performance in TBI individuals with comorbid sleep disorders (e.g., insomnia, sleep apnea, insomnia, restless legs syndrome) compared to individuals with only TBI<sup>62,63</sup>. Improving sleep in moderate to severe TBI might therefore be a potential target to improve cognitive performance. Adding to existent sleep interventions following TBI<sup>64</sup>, potential strategies to optimize sleep's beneficial influence on learning and memory (e.g., follow learning with a period of sleep), with a particular attention to the factors influencing sleep pressure and SWA (e.g., timing and amount of sleep), could be a promising avenue to explore in more severe TBI<sup>65</sup>. Furthermore, as the enhancement of SWA

during sleep by neuromodulation has been argued as being a potential therapeutic strategy to enhance cognitive function, particularly memory in clinical populations such as dementia and schizophrenia<sup>21,66,67</sup>, futures studies should examine their utility in moderate-severe TBI. Effects of pharmacological SWA enhancement could also be an interesting avenue to explore in chronic TBI individuals with complaints of fatigue, un-refreshed sleep and learning-memory deficiency<sup>50</sup>.

### **Funding**

This study was funded by government granting agencies by grants to N.G. as a principal investigator: Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Fonds de Recherche Santé-Québec (FRQS). E.S. received scholarships from the CIHR and FRQS. S.V. received scholarships from the CIHR. C.D and J.C. received a salary award from the CIHR. C.A. and N.G. received a salary award from the FRQS.

Conflict of interest statement: none declared.

## References

1. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *The Psychiatric Clinics of North America*. 2014;37(1):1.
2. Vakil E, Greenstein Y, Weiss I, Shtein S. The Effects of Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury on Episodic Memory: a Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2019;29(3):270-287.
3. Jourdan C, Bayen E, Pradat-Diehl P, et al. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the Paris-TBI study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(2):100-106.
4. Parcell DL, Ponsford JL, Rajaratnam SM, Redman JR. Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(2):278- 285.
5. Ponsford JL, Parcell DL, Sinclair KL, Roper M, Rajaratnam SM. Changes in sleep patterns following traumatic brain injury: a controlled study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(7):613-621.
6. Cantor JB, Bushnik T, Cicerone K, et al. Insomnia, fatigue, and sleepiness in the first 2 years after traumatic brain injury: an NIDRR TBI model system module study. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012;27(6):E1-14.
7. Fogelberg DJ, Hoffman JM, Dikmen S, Temkin NR, Bell KR. Association of sleep and co-occurring psychological conditions at 1 year after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(8):1313-1318.
8. Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SM. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;74(21):1732-1738.
9. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
10. Makley MJ, Johnson-Greene L, Tarwater PM, et al. Return of memory and sleep efficiency following moderate to severe closed head injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(4):320-326.
11. Duclos, Dumont M, Arbour C, et al. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*. 2017;88(3):268-275.
12. Williams ET, Buchanan DT, Buysse DJ, Thompson HJ. Injury, Sleep, and Functional Outcome in Hospital Patients With Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Nurs*. 2019;51(3):134-141.

13. Wiseman-Hakes C, Murray B, Moineddin R, et al. Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults with chronic TBI. *Brain injury : [BI]*. 2013;27(12):1364-1376.
14. Mantua J, Grillakis A, Mahfouz SH, et al. A systematic review and meta-analysis of sleep architecture and chronic traumatic brain injury. *Sleep Med Rev*. 2018;41:61-77.
15. Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Sleepiness and fatigue following traumatic brain injury. *Sleep Med*. 2012;13(6):598-605.
16. Imbach LL, Valko PO, Li T, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain*. 2015;138(Pt 3):726-735.
17. Imbach LL, Buchele F, Valko PO, et al. Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology*. 2016;86(21):1945-1949.
18. Cote KA, Milner CE, Speth TA. Altered sleep mechanisms following traumatic brain injury and relation to waking function. *AIMS Neuroscience*. 2015;2(4):203-228.
19. Sanchez E, El-Khatib H, Arbour C, et al. Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep. *Brain*. 2019;142(3):674-687.
20. Antonenko D, Diekelmann S, Olsen C, Born J, Molle M. Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur J Neurosci*. 2013;37(7):1142-1151.
21. Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature neuroscience*. 2009;12(2):122-123.
22. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
23. Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):1637-1640.
24. El-Khatib H, Arbour C, Sanchez E, et al. Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study. *Sleep medicine*. 2019;59:67-75.
25. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.

26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
27. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-1123.
28. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
29. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System. 2001.
30. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*. 2004;19(2):203-214.
31. Wechsler D. *WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale-fourth edition*. Psychological Corporation. Pearson Education, Inc. 2008.
32. Benedict RH, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Shpritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*. 1996;8(2):145.
33. Brandt J. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *The Clinical Neuropsychologist*. 1991;5(2):125-142.
34. Wechsler D. *WMS-IV: Wechsler memory scale-fourth edition*. San Antonio, Tex: Pearson. 2009.
35. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis*. 1979;167(11):675-684.
36. Ponsford JL, Spitz G, McKenzie D. Using post-traumatic amnesia to predict outcome after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2016;33(11):997-1004.
37. Forslund MV, Roe C, Perrin PB, et al. The trajectories of overall disability in the first 5 years after moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2017;31(3):329-335.
38. Spitz G, Ponsford JL, Rudzki D, Maller JJ. Association between cognitive performance and functional outcome following traumatic brain injury: a longitudinal multilevel examination. *Neuropsychology*. 2012;26(5):604-612.

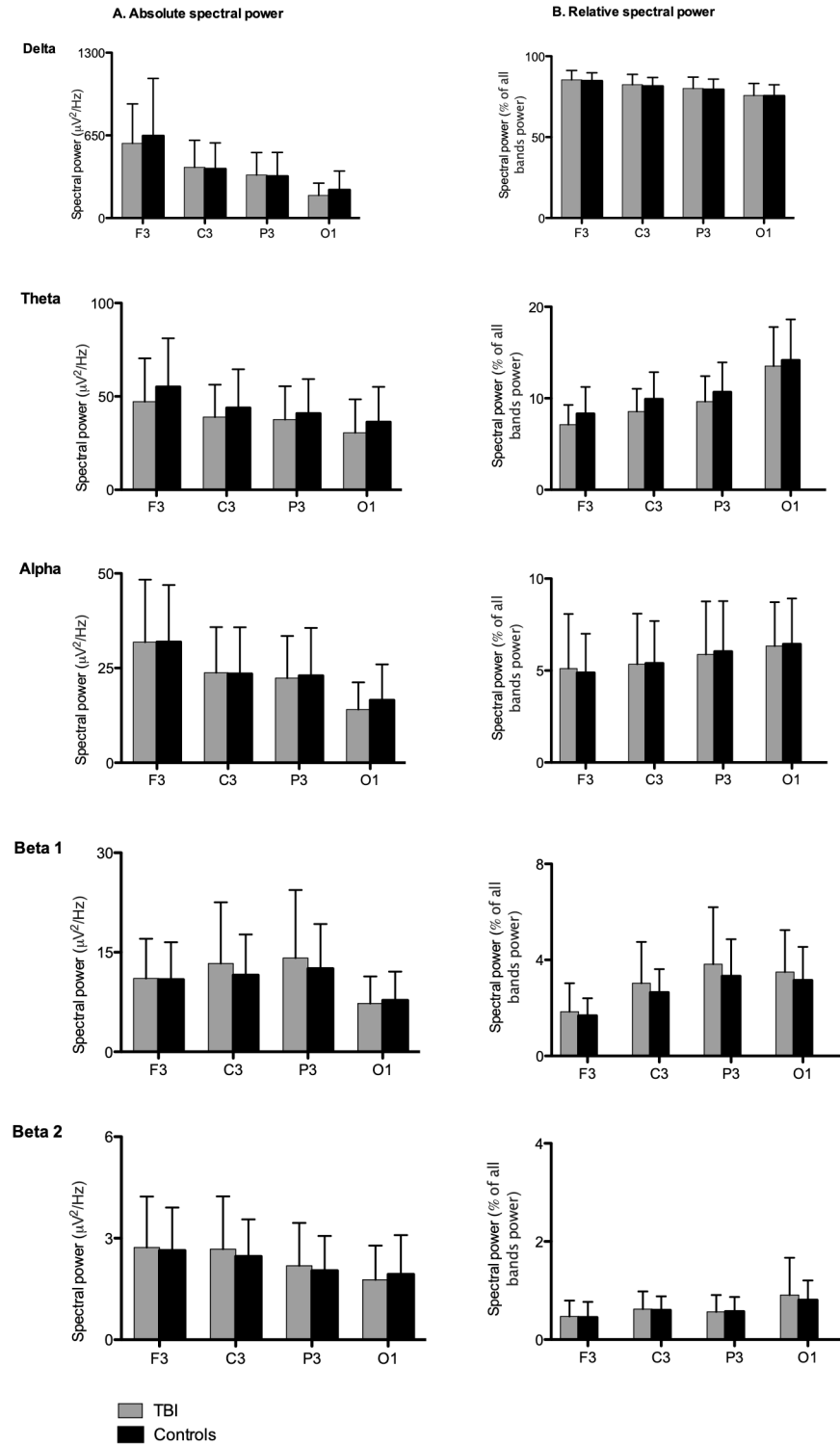
39. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187-196.
40. Gosselin N, Lassonde M, Petit D, et al. Sleep following sport-related concussions. *Sleep Med*. 2009;10(1):35-46.
41. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. Westchester, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
42. Baril AA, Gagnon K, Arbour C, et al. Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2015;38(9):1439-1449.
43. Arbour C, Khoury S, Lavigne GJ, et al. Are NREM sleep characteristics associated to subjective sleep complaints after mild traumatic brain injury? *Sleep Med*. 2015;16(4):534-539.
44. Robillard R, Massicotte-Marquez J, Kawinska A, Paquet J, Frenette S, Carrier J. Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of sleep research*. 2010;19(3):455-465.
45. Campbell IG, Higgins LM, Darchia N, Feinberg I. Homeostatic behavior of fast Fourier transform power in very low frequency non-rapid eye movement human electroencephalogram. *Neuroscience*. 2006;140(4):1395-1399.
46. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. Guilford publications; 2018.
47. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*. 2016;25(2):131-143.
48. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, Baumann CR. Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients. *J Sleep Res*. 2013;22(6):634-639.
49. Ouellet MC, Morin CM. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med*. 2006;7(6):486-497.
50. Mollayeva T, Shapiro CM. Medication Effects. In: Kushida C, ed. *The Encyclopedia of Sleep*. Vol 2. Waltham, MA: Academic Press; 2013:330-337.
51. Fattinger S, de Beukelaar TT, Ruddy KL, et al. Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nature communications*. 2017;8(1):1-14.

52. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.
53. Norimoto H, Makino K, Gao M, et al. Hippocampal ripples down-regulate synapses. *Science*. 2018;359(6383):1524-1527.
54. Mander BA, Rao V, Lu B, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*. 2013;16(3):357.
55. Ragland JD, Layher E, Hannula D, et al. Impact of schizophrenia on anterior and posterior hippocampus during memory for complex scenes. *NeuroImage: Clinical*. 2017;13:82-88.
56. Göder R, Aldenhoff JB, Boigs M, Braun S, Koch J, Fritzer G. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18(4):529- 535.
57. Wilde EA, Bigler ED, Pedroza C, Ryser DK. Post-traumatic amnesia predicts long- term cerebral atrophy in traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2006;20(7):695-699.
58. Konstantinou N, Pettemeridou E, Seimenis I, et al. Assessing the Relationship between Neurocognitive Performance and Brain Volume in Chronic Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2016;7:29.
59. Spitz G, Maller JJ, O’Sullivan R, Ponsford JL. White matter integrity following traumatic brain injury: the association with severity of injury and cognitive functioning. *Brain topography*. 2013;26(4):648-660.
60. Wiseman-Hakes C MB, Mollayeva T, Gargaro J, Colantonio A. A Profile of Sleep Architecture and Sleep Disorders in Adults with Chronic Traumatic Brain Injury. *J Sleep Disord Ther*. 2016;5(1).
61. Yasseen B, Colantonio A, Ratcliff G. Prescription medication use in persons many years following traumatic brain injury. *Brain injury*. 2008;22(10):752-757.
62. Wilde MC, Castriotta RJ, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(10):1284-1288.
63. Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):349-356.

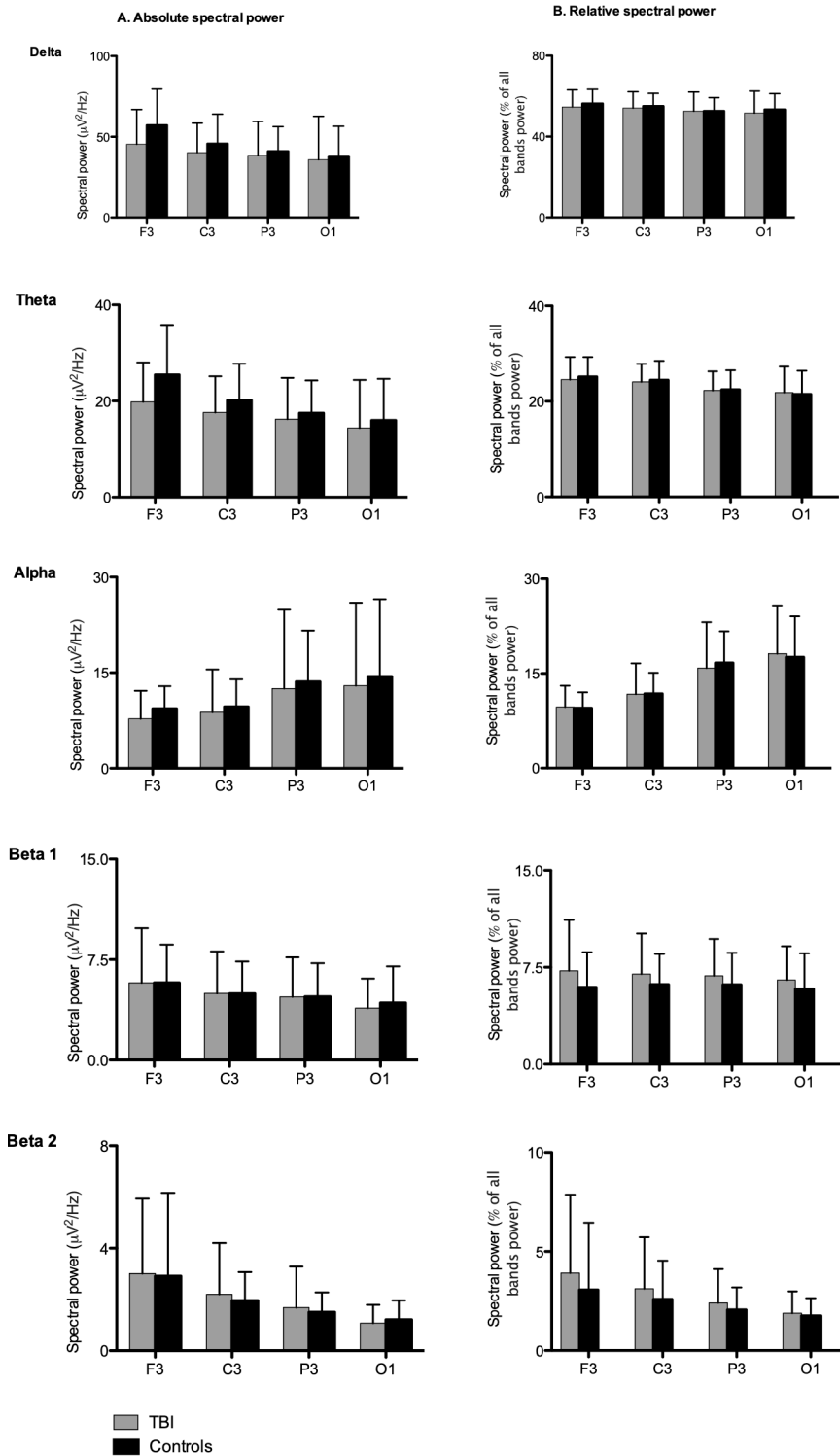
64. Bogdanov S, Naismith S, Lah S. Sleep outcomes following sleep-hygiene-related interventions for individuals with traumatic brain injury: A systematic review. *Brain injury*. 2017;31(4):422-433.
65. Feld GB, Diekelmann S. Sleep smart—optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in psychology*. 2015;6:622.
66. Westerberg CE, Florczak SM, Weintraub S, et al. Memory improvement via slow- oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiology of aging*. 2015;36(9):2577-2586.
67. Mondino M, Brunelin J, Palm U, R Brunoni A, Poulet E, Fecteau S. Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and future directions. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3373-3383.



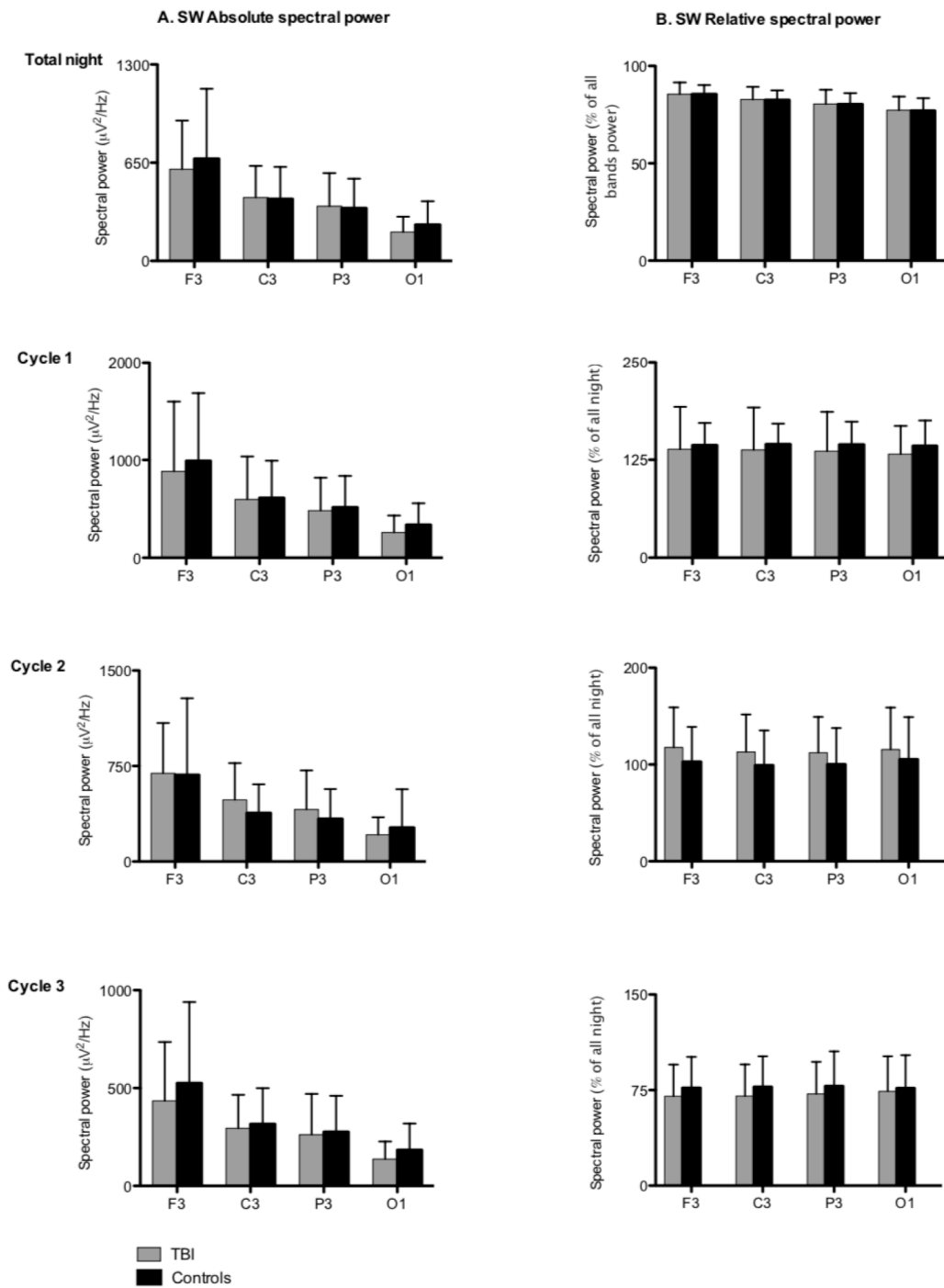
## Supplementary figures



**Figure S1.** Absolute and relative delta, theta, alpha, beta1 and beta 2 spectral power for NREM sleep for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.



**Figure S2.** Absolute and relative delta, theta, alpha, beta1 and beta 2 spectral power for REM sleep for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.



**Figure S3.** Absolute and relative SWA power for NREM sleep for total night and sleep cycles (Cycle 1 – 3) for frontal (F), central (C), parietal (P) and occipital (O) in TBI (grey) and controls (black) participants.

## **Chapitre III: Discussion**

## 1. Résumé des résultats principaux

Les plaintes liées au sommeil et à la somnolence, ainsi que les difficultés cognitives chez les survivants d'un TCC modéré-sévère sont extrêmement fréquentes et interfèrent significativement avec la qualité de vie et la reprise des activités antérieures au TCC. L'objectif principal de cette thèse était de caractériser au sein d'une cohorte prospective d'adultes ayant subi un TCC modéré-sévère et comparativement à un groupe contrôle : le sommeil à partir de mesures subjectives et objectives, les plaintes liées à la fatigue et la somnolence et l'influence de facteurs confondants (comorbidités, médication) sur ces mesures. Un sous-objectif était d'investiguer l'association entre un élément du sommeil, l'activité à ondes lentes (AOL), et les capacités d'apprentissage post-TCC.

Dans le premier article, nous montrons que les participants ayant subi un TCC modéré-sévère rapportent à plus d'un an de la survenue du TCC, un niveau significativement supérieur de mauvaise qualité de sommeil (difficultés d'endormissement, sommeil non récupérateur), de fatigue et de somnolence diurne en comparaison à un groupe contrôle en bonne santé. Cependant, aucune altération de la continuité ou durée de sommeil nocturne n'a été identifiée à l'actigraphie. En effet, l'analyse du cycle veille-sommeil au domicile des participants TCC indique que l'efficacité et la durée du sommeil au cours de la nuit sont comparables à ce qui est observé chez les sujets contrôles. En revanche, les données d'actigraphie montrent que les individus ayant subi un TCC modéré-sévère passent significativement plus de temps au lit, se couchent plus tôt et font plus de siestes par rapport aux sujets contrôles. La sévérité des plaintes de sommeil et d'éveil était par ailleurs significativement associée à la sévérité des symptômes anxio-dépressifs et de la douleur autorapportés. En outre, les analyses conduites dans un sous-groupe de participants TCC qui nécessitaient une prise en charge pharmacologique (psychotrope) associée aux comorbidités indiquent que ces derniers se démarquent des participants TCC qui ne prenaient pas de médicaments, au regard de la sévérité du trauma subi (score d'ISS plus élevé, durée hospitalisation plus longue en phase aiguë du TCC) et de leur patron de sommeil-éveil (niveau de fatigue supérieur, plus longue durée de sommeil sur 24 h). La continuité du sommeil nocturne à l'actigraphie apparaissait toutefois, la encore intègre chez les participants TCC sous médication.

Dans le deuxième article, nous démontrons, après avoir contrôlé la prise de médicaments psychotropes et la régularité des cycles veille-sommeil précédant la nuit de PSG, que l'architecture et la puissance spectrale à l'EEG du sommeil dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère est préservée, et ne permet pas, là encore, d'expliquer les plaintes significatives de mauvaise qualité de sommeil et de fatigue rapportées au sein du groupe clinique par rapport au groupe contrôle. Nous montrons en revanche que l'AOL au cours du sommeil lent modère significativement l'association entre la sévérité du TCC (tel qu'évaluée par la durée de l'APT en phase aiguë du TCC) et les performances en mémoire épisodique du lendemain. Plus précisément, les analyses de modération indiquent que plus le TCC subi est sévère, plus l'AOL est associée aux capacités d'apprentissages et de mémorisation de nouvelles informations verbales et visuelles. Nos résultats montrent par ailleurs que cet effet est plus marqué pour l'AOL en début de nuit (1<sup>er</sup> cycle de sommeil) que pour le reste de la nuit et qu'il est spécifique aux habiletés cognitives d'apprentissage et de mémoire épisodique.

Globalement, cette thèse a donc permis de montrer que les individus ayant subi un TCC modéré-sévère il y a plus d'un an, présentent une macro- et microarchitecture de sommeil intègre. Les plaintes persistantes de sommeil-éveil dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère apparaissent influencées par des comorbidités et des facteurs environnementaux. L'inclusion de participants TCC médicamenteux a permis de mettre en évidence un patron de veille-sommeil distinct chez ces derniers par rapport aux participants TCC non médicamenteux. Les capacités d'apprentissage à la suite d'un TCC apparaissent associées à l'AOL au cours du sommeil lent, particulièrement chez les individus ayant subi un TCC sévère. Ces résultats pourront influencer la façon dont les études seront réalisées dans le futur auprès de la population TCC, notamment en considérant l'influence de la médication utilisée par les patients et en explorant davantage les interactions entre les caractéristiques de la microarchitecture du sommeil et la sévérité des atteintes cérébrales pour expliquer le fonctionnement cognitif diurne post-TCC.

Dans les prochaines sections, nous discuterons des possibles facteurs, autres qu'une altération de l'intégrité du sommeil, susceptibles d'influencer la qualité subjective du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC, mais aussi de l'éventuel rôle bénéfique/compensatoire des ondes

lentes de sommeil sur les performances cognitives plusieurs années après la survenue d'un TCC modéré-sévère. Des avenues cliniques et de recherches futures seront également proposées.

## **2. Pourquoi les adultes ayant subi un TCC se plaignent-ils d'un mauvais sommeil et de somnolence ?**

Cette thèse confirme que les adultes qui ont subi un TCC modéré-sévère présentent de nombreuses plaintes liées à la qualité de leur sommeil (difficultés d'endormissement, sommeil non récupérateur). Ils se plaignent également de somnolence diurne et de fatigue. Ces plaintes sont présentes même si la macro- et la microarchitecture de leur sommeil sont comparables à celles observées chez les contrôles. Ces observations suggèrent que la source de leurs plaintes pourrait provenir d'une déficience dans les mécanismes de l'éveil plutôt que d'anomalies de leur sommeil. Plusieurs hypothèses allant dans ce sens sont proposées à travers la littérature.

### **2.1 Déficience du système à hypocrétine**

Le système hypocrétinergique localisé dans l'hypothalamus joue un rôle central dans le système activateur ascendant responsable du contrôle de l'éveil (Thomasy, 2017). Ce constat est grandement supporté par l'implication de l'hypocrétine dans une pathologie de l'éveil, la narcolepsie d'origine centrale (Scammell, 2015). En effet, il est démontré de façon robuste à travers la littérature qu'une dysfonction de la transmission hypocrétinergique s'accompagne de symptômes caractéristiques de la narcolepsie, à savoir la somnolence diurne excessive et la présence d'endormissement irrésistible au cours de l'éveil. L'hypothèse d'une perturbation du signal hypocrétinergique consécutive à la survenue du TCC a ainsi été postulée pour expliquer la somnolence diurne et l'hypersomnie post-traumatique observées chez une partie des survivants d'un TCC modéré-sévère.

De façon cohérente avec cette hypothèse, l'autopsie de l'hypothalamus de personnes décédées d'un TCC indique la présence d'une perte significative de neurones hypocrétinergiques, par rapport à l'hypothalamus de personnes décédées à la suite d'une condition médicale non neurologique (Baumann et al., 2009; Valko et al., 2014). Par ailleurs, l'étude du signal à hypocrétine chez 27 survivants d'un TCC de sévérité modéré-sévère pour la majorité, indique des concentrations d'hypocrétine anormalement faible dans le liquide céphalo-rachidien à 4 jours post-TCC (Baumann et al., 2007). Cette réduction du niveau d'hypocrétine a

été associée à la présence de somnolence diurne excessive (objectivée par un test de latence d'endormissement) et l'augmentation de la durée de sommeil durant la phase aiguë du TCC (Baumann et al., 2007). Ces observations pourraient refléter une atteinte de l'hypothalamus à la suite d'un TCC modéré-sévère.

Les patrons de sommeil-éveil (plainte de fatigue et somnolence, siestes fréquentes) identifiés dans notre groupe d'étude pourraient refléter une difficulté de maintien de l'éveil. Le lien entre l'atteinte du système hypocrétinergique et les difficultés d'éveil durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère n'est toutefois pas établi par les études actuelles. En effet, le suivi longitudinal de patients présentant des taux d'hypocrétine effondrés en phase aiguë du TCC (n=27) montre le retour à des niveaux normaux d'hypocrétine à 6 mois post-TCC, et cela malgré la persistance de somnolence diurne excessive et d'hypersomnie (Baumann et al., 2007). Également, en comparaison à un groupe contrôle en santé, des niveaux comparables d'hypocrétine ont été mesurés chez 15 participants TCC avec une plainte d'hypersomnie post-traumatique en moyenne deux ans après la survenue d'un TCC léger à sévère (Sommerauer et al., 2013). La présence de taux d'hypocrétine normaux durant la phase chronique du TCC ne permet toutefois pas d'exclure une possible perturbation du système hypocrétinergique sous-tendu par l'hypothalamus. En effet, plusieurs modèles de TCC chez l'animal ont montré des évidences d'une perturbation du système hypocrétinergique (p.ex. diminution de l'activation des neurones à hypocrétine au cours de l'éveil) en l'absence de perte significative de neurones hypocrétinergiques (Elliott et al., 2018; Lim et al., 2013). On notera également que des études plus récentes montrent des dommages significatifs post-TCC au niveau des neurones histaminergiques de l'hypothalamus, également impliqués dans l'éveil (Noain et al., 2018; Valko et al., 2015). Il est dès lors possible que différents mécanismes associés à une altération de l'hypothalamus influencent la qualité de l'éveil post-TCC. Des études complémentaires sont ainsi nécessaires pour préciser le rôle des neuromodulateurs de l'éveil dans les difficultés de maintien de l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère.

## **2.2 Perturbation circadienne**

Une perturbation du rythme circadien à la suite du TCC a également été postulée, notamment en raison de l'absence de cycle veille-sommeil sur 24 h à la sortie du coma durant la



phase aiguë du TCC (Duclos et al., 2020) et la présence de plaintes quant à des changements dans les horaires de coucher et lever dans la phase chronique d'un TCC (Ponsford et al., 2013). Étonnamment, l'étude du profil de sécrétion de la mélatonine chez des patients TCC hospitalisés indique un rythme de sécrétion préservé ne permettant pas d'associer l'absence de cycle veille-sommeil dans la phase aiguë du TCC à une perturbation du rythme circadien (Duclos et al., 2020). En phase chronique, trois études se sont intéressées à la sécrétion de mélatonine en soirée sur de petits effectifs d'adultes ayant subi un TCC modéré à sévère (Grima, Ponsford, St. Hilaire, et al., 2016; Shekleton et al., 2010; Steele et al., 2005). Certaines études montrent que l'heure d'initiation de la mélatonine en soirée est en moyenne équivalente chez des participants ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à un groupe contrôle (Shekleton et al., 2010; Steele et al., 2005), alors qu'une étude montre un retard d'environ 1:30 dans la sécrétion de la mélatonine en soirée dans le groupe TCC (Grima, Ponsford, St. Hilaire, et al., 2016). Par ailleurs, des niveaux plus faibles de production de mélatonine en soirée ont été identifiés dans deux études (Grima, Ponsford, St. Hilaire, et al., 2016; Shekleton et al., 2010), mais sans association significative entre le niveau de mélatonine mesuré et une plus faible efficacité de sommeil objectivée en PSG dans le groupe de TCC par rapport au groupe contrôle (Shekleton et al., 2010).

Les perturbations du rythme circadien conduisent à un sommeil fragmenté, une réduction du temps de sommeil nocturne, ainsi qu'à la présence de plaintes de fatigue et de périodes de sommeil au cours de la journée (Zee & Vitiello, 2009). Dans notre groupe d'étude, bien que les siestes soient plus fréquentes chez les participants TCC, l'architecture du sommeil apparaît préservée, et la durée du sommeil nocturne à la maison tend à être supérieure chez les participants TCC par rapport aux contrôles, ce qui concorde peu avec une perturbation du rythme circadien. Les difficultés d'endormissements pourraient en revanche être influencées par un signal circadien affaibli en soirée à la suite d'un TCC.

### **2.3 Perturbation homéostatique**

L'hypothèse d'une pression homéostatique amplifiée à la suite d'un TCC a également été postulée pour expliquer la fatigue et la somnolence diurne post-traumatique. La modulation de la pression homéostatique résulte directement de la consommation métabolique des cellules neuronales, de sorte que l'intensité du sommeil augmente de façon proportionnelle à l'activité

corticale au cours de l'éveil (Borbély et al., 2016). Or, comme le TCC modéré-sévère s'accompagne d'une perte neuronale significative, l'énergie déployée sur le plan cellulaire pour soutenir l'activité corticale pourrait causer une accumulation plus rapide de la pression au sommeil pendant l'éveil. À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour étudié spécifiquement la dissipation de l'AOL (marqueur de la pression au sommeil) au cours de la nuit de sommeil à la suite d'un TCC modéré-sévère pour objectiver cette hypothèse. Des données sur une nuit d'enregistrement PSG chez 42 adultes ayant subi un TCC léger à sévère et évalués à 6 mois post-TCC montrent la présence d'une macro-architecture préservée, caractérisée toutefois par une plus longue durée de sommeil et une AOL plus élevée comparativement à un groupe contrôle en bonne santé (Imbach et al., 2015). Dans cette même étude, le port d'un actigraphe pendant 14 jours a également montré une augmentation de la durée du sommeil nocturne et de la durée de sommeil sur 24 h dans le groupe TCC par rapport aux contrôles (Imbach et al., 2015). Fait intéressant, l'augmentation du besoin en sommeil mesurée dans cette précédente étude a été associée à un trauma plus sévère en phase aiguë, tel qu'évalué par le GCS et la présence d'une hémorragie intracrânienne (Imbach et al., 2015). En revanche alors que l'augmentation de la durée de sommeil persiste dans cette même cohorte d'étude un an plus tard, l'AOL se normalise et l'association entre l'hypersomnie et la sévérité du trauma n'est pas retrouvée (Imbach et al., 2016).

Mis ensemble, ces résultats suggèrent que les survivants d'un TCC modéré-sévère vivent sous une pression homéostatique plus intense dans les mois suivants la survenue du TCC. Compte tenu du rôle actif qu'occuperait le sommeil à ondes lentes dans la plasticité cérébrale et la réorganisation des liaisons synaptiques à la suite de lésions corticales (Carmichael & Chesselet, 2002; Yang et al., 2014), l'augmentation de la pression au sommeil, du moins en phase aiguë du trauma, constituerait une réponse physiologique au besoin de restructuration cérébrale. Au-delà de la phase de récupération, nos résultats suggèrent que l'AOL demeure importante chez les individus ayant subi un TCC plus sévère pour soutenir les capacités d'apprentissage à l'éveil. Des analyses complémentaires, non publiées, examinant la dissipation de l'AOL au cours de la nuit de sommeil, ont par ailleurs été conduites sur notre groupe d'étude. Celles-ci ont montré que l'AOL tend à se dissiper plus rapidement au cours de la nuit chez les participants TCC modéré-sévère (N= 31), comparativement aux sujets contrôles (N=30) pour l'ensemble des dérivations (frontal, central, pariétal et occipital), ce qui pourrait refléter une plus

forte accumulation de la pression au sommeil pendant l'éveil. Cette augmentation de la pression au sommeil pourrait influencer la fatigue rapportée dans notre échantillon, ainsi que la perception d'un sommeil non récupérateur. Cette hypothèse nécessite toutefois des études complémentaires. Les différences de pression au sommeil peuvent être plus difficilement détectables sur une nuit de sommeil en PSG chez des personnes qui maintiennent un cycle veille-sommeil régulier. Les protocoles de privation de sommeil ou d'éveil prolongé pourraient être plus intéressants pour rendre compte de différences dans la dynamique de la pression homéostatique chez les personnes ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à des contrôles, ainsi que de ses effets sur la qualité de l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère

## **2.4 Médication**

Tel que souligné par les plus récentes et vastes méta-analyses et revues (Grima, Ponsford, Rajaratnam, et al., 2016; Mantua et al., 2018; Mathias & Alvaro, 2012; Sandsmark et al., 2017), un autre facteur considérable, et qui a particulièrement été sous-évalué dans les études antérieures, est l'influence de la prise de médicaments psychotropes sur le sommeil et l'éveil à la suite d'un TCC. En effet, il est bien établi que ces médicaments traversent la barrière hématoencéphalique pour agir directement sur différents systèmes neurologiques, ce qui peut affecter la régulation du sommeil et de l'éveil (Mollayeva & Shapiro, 2013). Par exemple, la somnolence diurne qui constitue une plainte centrale chez les personnes ayant subi un TCC est un effet secondaire fréquent et partagé par de nombreux traitements psychotropes. Les benzodiazépines utilisées pour les troubles de sommeil et la douleur post-TCC offrent un sommeil rapide et continu, mais peu réparateur, puisque celles-ci altèrent l'architecture normale du sommeil en augmentant la quantité des stades N1 et N2 de sommeil et diminuant la quantité de stade N3. En outre, on notera que différentes classes d'antidépresseurs fréquemment utilisés à la suite d'un TCC modéré-sévère sont connues pour supprimer le stade REM, et là encore, possiblement influencer la perception d'un sommeil non récupérateur.

Malgré ce constat, on ignore à ce jour si les médicaments psychotropes prescrits à la suite d'un TCC modéré-sévère contribuent aux plaintes et/ou perturbations du sommeil et de l'éveil relevées. Les études sont confrontées à l'absence de consensus méthodologique quant à la manière de considérer les participants TCC prenant une médication. La majorité des études sur le sommeil post-TCC exclut les participants TCC prenant une médication hypnotique (Mantua et

al., 2018). Or, il est fort probable que ce soit ces derniers qui aient des difficultés de sommeil-éveil. Par ailleurs, sur les quelques études qui précisent la médication prise à la suite d'un TCC, uniquement deux ont tenté de contrôler son effet sur les analyses du sommeil-éveil (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012; Parcell et al., 2008). La première, qui porte sur un petit échantillon de TCC modéré-sévère (n=10), a apparié les participants TCC et contrôles selon la prise de médicaments (nature des médicaments non renseignée) et montrent chez le groupe TCC une altération de la continuité du sommeil, une diminution du stade REM et une augmentation du stade N3 comparativement aux contrôles (Parcell et al., 2008). La seconde, qui a comparé les participants TCC médicamenteux (n=11) aux participants TCC non médicamenteux (n=11) sur des mesures d'éveil, ne montre pas de différences de groupes sur le plan de la fatigue subjective, et de la somnolence, tel qu'évalué par des tests de latence d'endormissement (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012).

Dans notre étude, afin d'isoler l'effet spécifique du TCC sur le sommeil, la prise de médicaments a été suspendue sous avis médical une à plusieurs journées avant l'examen PSG. Dans ces conditions, la macro- et microarchitecture du sommeil étaient équivalentes chez le groupe TCC par rapport aux contrôles. Les analyses d'actigraphie conduites sur un sous-groupe de TCC sous médication au cours de la semaine d'évaluation ont en revanche été comparées aux participants TCC non médicamenteux, ainsi qu'aux sujets contrôles. De cette façon, les analyses ont permis de mettre en évidence un patron de sommeil-éveil distinct (plus longue durée de sommeil /24 h), et une sévérité de plaintes diurnes plus importantes chez les TCC médicamenteux par rapport aux autres groupes. Bien entendu, compte tenu de l'hétérogénéité de la nature et de la posologie des traitements pris, et du fait que certains participants étaient polymédicamenteux, nous ne pouvons pas tirer de conclusion quant à une influence directe de la prise de psychotrope sur les plaintes et patrons de sommeil identifiés post-TCC.

Des analyses complémentaires montrent en revanche que par rapport aux participants TCC non médicamenteux, les participants TCC qui nécessitaient un traitement psychotrope présentaient une plus longue durée d'hospitalisation et un trauma global (*Injury Severity Score*) plus sévère en phase aiguë du TCC. Comme l'*Injury Severity Score* est un prédicteur robuste de la récupération à court terme (p.ex. développement de morbidités, durée d'hospitalisation) et à long terme (p.ex. reprise d'un emploi, qualité de vie) (Chien et al., 2017; Lesko et al., 2013; Scholten et al., 2015),

il est possible qu'au-delà de la prise de médicaments psychotropes, la survenue d'un trauma global plus sévère et complexe affecte le sommeil et l'éveil à la suite d'un TCC. La pathophysiologie sous-jacente reste à explorer, mais il est intéressant de noter que la présence d'un polytraumatisme engendre une réponse inflammatoire périphérique qui a le potentiel d'exacerber la réponse neuro-inflammatoire associée au TCC (McDonald et al., 2016). En effet, l'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique rompue suite au TCC offre un accès aux leucocytes périphériques qui migrent vers les tissus cérébraux lésés, ce qui pourrait accroître le risque de dommages secondaires et perturber les systèmes de régulation du sommeil-éveil. Nos analyses conduites sur une nuit de PSG auprès de 18 adultes TCC qui nécessitaient habituellement une médication psychotrope n'ont toutefois pas montré de perturbations au niveau de la macro- et microarchitecture de sommeil.

Il est primordial de poursuivre l'investigation des effets spécifiques, mais aussi combinés, de la prise de médicaments psychotropes, et de la survenue d'un polytraumatisme sur le sommeil et l'éveil des individus ayant subi un TCC modéré-sévère. Inclure les survivants qui ont besoin d'une prise en charge pharmacologique sur le long terme permettrait de rendre compte d'une réalité inhérente à cette population clinique. Il est toutefois nécessaire de conduire des analyses comparatives entre les individus TCC médicamenteux, non médicamenteux et les contrôles sur de plus grandes cohortes. En outre, renseigner les effets secondaires de la prise de psychotropes, ainsi que le degré de compliance au traitement des adultes ayant subi un TCC modéré-sévère pourrait s'avérer utile pour clarifier l'effet des médicaments psychotropes sur le sommeil et l'éveil post-TCC.

### **3. L'étroite association entre les troubles du sommeil-éveil, les troubles anxio-dépressifs et la douleur**

Les comorbidités fréquentes et inhérentes à la population des TCC modéré-sévère apparaissent associées aux plaintes de sommeil-éveil chroniques. En effet, nos résultats indiquent que la fatigue est significativement associée à une plus grande détresse psychologique (anxiété, dépression), et que la mauvaise qualité de sommeil est significativement associée à l'intensité de la douleur ressentie. En revanche, aucune association entre les comorbidités et les mesures objectives de sommeil n'est retrouvée. Le lien de causalité entre les comorbidités et les

difficultés de sommeil-éveil post-TCC demeure incertain, puisque ces différentes conditions peuvent émerger de façon indépendante à la suite d'un TCC, mais aussi s'alimenter mutuellement.

### **3.1 Troubles anxieux et dépressifs**

L'affect et le sommeil présentent un lien bidirectionnel, de sorte qu'un fort état émotionnel a le potentiel d'affecter la qualité et quantité du sommeil, et qu'à l'inverse la privation de sommeil peut favoriser l'émergence de troubles de l'humeur (Baglioni et al., 2016; Sateia, 2009). La présence de trouble du sommeil fait d'ailleurs partie des critères diagnostiques primaires dans les troubles dépressifs et anxieux (DSM-5, 2013). À la suite d'un TCC, il n'est pas clair si les troubles de l'humeur causent des difficultés de sommeil-éveil, ou en sont une conséquence. Des études conduites sur de vastes cohortes de TCC montrent que la présence de symptômes anxio-dépressifs post-TCC constitue un facteur de risque pour développer de l'insomnie et de la fatigue durant la phase chronique d'un TCC (Cantor et al., 2012; Hou et al., 2013). D'un autre côté, aucune autre cause à part la survenue d'un TCC n'a été identifiée chez certains survivants qui se plaignent d'hypersomnie et de somnolence chronique (Hou et al., 2013). Une étude longitudinale conduite sur 101 survivants d'un TCC (dont environ 40% de sévérité modéré-sévère) montre quant à elle que la présence de difficultés de sommeil-éveil à 3 mois post-TCC prédit l'émergence de troubles affectifs à 12 mois post-TCC (Rao et al., 2014). Ces résultats suggèrent que les modifications du sommeil-éveil consécutives au TCC seraient en amont et un possible facteur de risque pour développer des troubles de l'humeur secondaires (Rao et al., 2014). Dans ce sens, une autre étude longitudinale montre sur un échantillon de 263 individus ayant subi un TCC léger et présentant une plainte de fatigue ainsi que des difficultés psychologiques post-TCC, que plus la fatigue persiste, plus la sévérité des symptômes anxio-dépressifs s'aggrave au cours du temps (Norrie et al., 2010).

Dans notre étude, la présence d'un diagnostic formel de dépression ou d'anxiété était un critère d'exclusion. Les participants TCC rapportaient toutefois vivre plus de symptômes anxio-dépressifs que les contrôles, ce qui était associé aux plaintes de sommeil-éveil, mais pas aux mesures objectives de sommeil. À notre connaissance, une seule étude a montré une association entre les symptômes dépressifs et l'architecture du sommeil dans un petit échantillon durant la

phase chronique d'un TCC modéré-sévère (Shekleton et al., 2010). Il est probable que les difficultés de sommeil-éveil soient plus importantes chez les personnes avec un TCC et des troubles de l'humeur, par rapport à des participants TCC sans troubles de l'humeur, mais des études complémentaires avec des mesures objectives portant sur de plus larges cohortes sont nécessaires. Ces études seraient primordiales pour déterminer si les troubles du sommeil peuvent être atténués une fois les aspects affectifs traités, et inversement.

### **3.2 Douleur**

La douleur chronique, autre condition fréquemment rencontrée chez les survivants d'un TCC modéré-sévère, est liée de manière complexe au sommeil, mais aussi à la qualité de l'éveil et l'humeur. En effet, alors que la douleur stimule l'état d'hypervigilance et interfère avec l'initiation et/ou le maintien du sommeil (Ouellet et al., 2015), le manque de sommeil influence également significativement l'intensité de la douleur ressentie en abaissant le seuil de douleur (Finan et al., 2013). Mais encore, un lien robuste, également bidirectionnel est identifié entre la douleur et la dépression chronique (Kroenke et al., 2011; Sullivan-Singh et al., 2014), de sorte que la douleur s'accompagne souvent d'un manque d'énergie qui interfère avec les activités quotidiennes, ce qui peut contribuer à la fatigue et aux difficultés affectives. D'autre part, les symptômes dépressifs sont connus pour exacerber significativement la sensation de douleur (Kroenke et al., 2011; Sullivan-Singh et al., 2014).

Dans la phase chronique du TCC, la douleur serait commune chez les survivants souffrant d'insomnie. En effet, sur un large échantillon de personnes ayant subi un TCC (N=452, dont 83,2% modéré-sévère) les participants TCC qui se plaignent d'insomnie rapportent ressentir une douleur significativement plus intense et fréquente que les participants TCC sans insomnie (Ouellet et al., 2006a). Dans une autre étude longitudinale, 1 à 12 mois post-TCC, les patients qui avaient reçu une prise en charge pharmacologique pour la douleur, présentaient une amélioration dans le temps de leur efficacité de sommeil (actigraphie), en comparaison aux patients qui n'avaient pas reçu un traitement pour atténuer la douleur (Chen et al., 2015). On notera que l'échantillon clinique dans cette précédente étude incluait majoritairement des patients avec un TCC léger. Ces résultats suggèrent toutefois que la douleur constitue un potentiel facteur de risque dans le maintien des difficultés de sommeil post-TCC. L'association entre l'intensité de la douleur et des symptômes dépressifs autorapportés est également retrouvée

dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère (Bouferguene et al., 2020; Sullivan-Singh et al., 2014).

Étonnamment, alors que le TCC modéré-sévère s'accompagne souvent de blessures orthopédiques susceptibles d'accroître le niveau de douleur, l'influence de la douleur sur l'architecture du sommeil et les patrons de sommeil-éveil n'a été étudiée dans la population civile qu'à la suite d'un TCC léger (Khoury et al., 2013; Suzuki et al., 2017). Une augmentation de la puissance spectrale dans des bandes de fréquences rapides (bêta) au cours du sommeil chez des patients avec TCC léger souffrant de douleur par rapport à d'autres patients TCC léger sans plainte de douleur a été montré en phase aiguë du trauma (Khoury et al., 2013). Ce phénomène a été interprété comme un état d'hypervigilance en plein sommeil, ce qui pourrait contribuer à la sensation d'un sommeil non récupérateur. En outre, la présence d'un niveau de douleur modéré à sévère dans le mois suivant un TCC léger a été associé à une augmentation du temps de sommeil total et de la fréquence des siestes, suggérant peut-être un besoin de sommeil accru pour compenser la mauvaise qualité de sommeil associée à la douleur (Suzuki, 2017). Dans cette dernière étude, l'augmentation de la durée de sommeil n'était en revanche pas retrouvée à 12 mois post-TCC malgré la persistance d'une plainte de douleur.

Dans notre groupe clinique, bien que la douleur était associée à la qualité subjective du sommeil, aucune corrélation avec les variables de sommeil à l'actigraphie n'a été identifiée, et la microarchitecture du sommeil était normale. On ne peut toutefois pas exclure la possibilité que la douleur ait influencé le niveau de fatigue et la sévérité des symptômes anxio-dépressifs durant l'éveil et contribuer aux difficultés d'endormissement identifiées. Des études complémentaires comparant les TCC modéré-sévère avec une douleur chronique significative versus sans douleur sont nécessaires pour mieux comprendre l'influence de la douleur sur le sommeil-éveil durant la phase chronique du TCC, mais aussi mieux orienter les interventions.

#### **4. Autres facteurs associés à de plus grandes plaintes liées au cycle veille-sommeil post-TCC**

Outre les comorbidités, les caractéristiques sociodémographiques propres à la population des TCC modéré-sévère constituent également un autre facteur confondant qui peut moduler la qualité du sommeil-éveil au quotidien chez les survivants d'un TCC. Malheureusement, ce



facteur est sous-évalué à travers la littérature actuelle. Par exemple, bien que la grande majorité des personnes ayant subi un TCC sont de jeunes adultes, la prévalence du TCC modéré-sévère augmente chez les personnes âgées (Maas et al., 2017; Roozenbeek et al., 2013). Les études actuelles se sont concentrées chez des adultes jeunes (20 à 40 ans), ou des groupes incluant un grand écart d'âge (18 à 60 ans) (Mantua et al., 2018), comme dans notre étude, ce qui ne permet pas de rendre compte de la contribution de l'âge sur les plaintes et perturbations du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère. Or, comme il est bien établi que l'architecture du sommeil varie selon l'âge, avec notamment une diminution du sommeil à ondes lentes et de la durée du sommeil totale chez les personnes âgées en bonne santé (Carrier et al., 2001; Martin et al., 2013 ; Lafortune et al., 2014), les plaintes de sommeil-éveil pourraient être exacerbées chez les personnes âgées qui subissent un TCC.

Par ailleurs, il est montré que les femmes présenteraient une moins bonne récupération à la suite d'un TCC comparativement aux hommes (Scholten et al., 2015). Des différences de sexe/genre dans l'intensité des plaintes, incluant le niveau fatigue et la qualité de sommeil sont également rapportées à la suite de différentes conditions (p. ex. accident vasculaire cérébrale, dépression, apnée du sommeil), avec des plaintes plus fréquentes et sévères chez les femmes (Baker et al., 2020; Mollayeva & Colantonio, 2017; Mollayeva et al., 2014). Ce constat, associé au fait qu'il est montré que la composition et régulation du sommeil normal varient selon le sexe (Della Monica et al., 2018) nous interroge quant à une différence de sexe/genre dans les difficultés de sommeil-éveil rencontrées au quotidien par les survivants d'un TCC. La littérature est toutefois limitée sur ce sujet. Le TCC étant plus prévalent chez les hommes, les études actuelles comportent une plus grande proportion d'hommes ayant subi un TCC, comme c'est le cas dans notre étude.

Mais encore, la proportion des individus ayant un trouble lié à la consommation de substances (p.ex. drogues ou à l'alcool) est significativement plus élevée dans la population des survivants d'un TCC que dans la population générale (Sacks et al., 2009; West, 2011). Il a également été montré que les habitudes de consommation pré-TCC prédisent la sévérité de la consommation de substances post-TCC, mais aussi que la survenue d'un TCC constitue en soi un facteur de risque significatif de consommation de substances post-TCC (Sigurdardottir et al., 2009). Compte tenu de l'altération du sommeil et de l'éveil associée à l'effet dépressif sur le système nerveux central de la prise d'alcool et de certaines drogues (pour revue de littérature,

voir Garcia & Salloum, 2015), les plaintes d'éveil et de sommeil pourraient être exacerbées dans cette partie de la population des TCC. Or les survivants d'un TCC avec des antécédents et/ou un problème de consommation de substances sont exclus des études actuelles, comme c'est le cas dans notre étude, ce qui amène probablement à une sous-estimation de l'effet de la consommation de substance sur le sommeil-éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère.

En outre, les exigences quotidiennes familiales, académiques et socioprofessionnelles, ou encore le support social (p.ex. vivre seul, en couple, chez ses parents,) sont également d'autres composantes susceptibles d'influencer l'expérience de difficultés de sommeil-éveil au quotidien à la suite d'un TCC modéré-sévère. Là encore, les études actuelles prenant en comptes les caractéristiques sociodémographiques dans la compréhension des plaintes de sommeil-éveil à la suite d'un TCC sont rares. Dans notre étude, ces informations ont été détaillées et comparées dans les groupes clinique et contrôle, toutefois nous ne pouvons pas exclure l'influence de ces composantes sur les plaintes rapportées par le groupe clinique. Des études complémentaires sur de plus grandes cohortes sont nécessaires pour mieux caractériser le portrait des survivants d'un TCC modéré-sévère présentant des plaintes persistantes de sommeil-éveil. Renseigner le statut sociodémographique avant, versus après la survenue du TCC pourrait également s'avérer utile.

## **5. Ondes lentes et capacités d'apprentissage post-TCC**

Des évidences chez l'adulte en santé indiquent un lien entre l'AOL au cours du sommeil lent et l'apprentissage de nouvelles informations épisodiques, de sorte que l'AOL favoriserait les capacités d'encodage et de mémorisation du lendemain. À ce jour, aucune étude n'avait évalué l'association entre l'AOL et la mémoire durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère. Dans notre étude, nous montrons qu'à la suite d'un TCC modéré-sévère, l'AOL est associée aux performances en mémoire épisodique du lendemain, mais surtout, que cette association est significativement plus forte chez les individus ayant subi un TCC plus sévère. Ces résultats nous interrogent quant à une dépendance plus forte des individus qui ont subi un TCC plus sévère à l'AOL du sommeil lent pour apprendre de nouvelles informations, en comparaison aux survivants qui ont subi un TCC moins sévère. Ci-dessous nous discuterons du rôle restaurateur de l'AOL sur les capacités cognitives diurnes chez l'adulte en santé, et du potentiel rôle compensatoire de l'AOL pour favoriser l'éveil et l'apprentissage à la suite d'un TCC.

## **4.1 Activité à ondes lentes, un marqueur de la restauration cognitive**

Plusieurs études ont montré dans les dernières années le rôle des ondes lentes dans la restauration des capacités cérébrales sous-tendant les fonctions cognitives. En effet, en lien avec le processus homéostatique, l'AOL varie selon la durée et l'intensité de l'éveil (Borbély et al., 2016). Chez l'adulte en santé, l'accumulation de l'AOL liée à l'éveil est prédominante au niveau du cortex frontal, ce qui suggère une activité corticale plus intense dans cette région à l'éveil (Borbély, 2001; Zavada et al., 2009). À la suite d'une privation de sommeil, l'augmentation de l'AOL associée à l'effet « rebond » est également plus marquée au niveau des régions fronto-centrales par rapport aux régions postérieures, suggérant, là encore, le besoin d'une plus grande récupération dans ces régions (Borbély et al., 2016; Münch et al., 2004). On retiendra également que les capacités d'encodage sont perturbées par une privation de sommeil (Yoo et al., 2007) ou l'accumulation d'une période prolongée d'éveil (Mander et al., 2011), et que l'augmentation de l'AOL au cours de la nuit de sommeil suivante ou d'une sieste récupératrice a été associée à l'amélioration des performances. Mais encore, les évidences d'un effet récupérateur des ondes lentes sur les capacités d'éveil viennent surtout des études qui montrent une modulation locale de l'AOL cérébrale selon la nature des tâches effectuées à l'éveil (Huber et al., 2004; Tononi & Cirelli, 2014; Wilhelm et al., 2014). Par exemple, l'apprentissage d'une tâche visuomotrice sollicitant le cortex pariétal droit entraîne au cours du sommeil subséquent une augmentation de l'AOL dans les mêmes régions cérébrales sollicitées lors de l'éveil (Wilhelm et al., 2014). Des résultats similaires ont aussi été répliqués à la suite d'un entraînement de la mémoire de travail qui occasionne au cours du sommeil subséquent une augmentation de l'AOL plus marquée dans les régions fronto-pariétales (Ferrarelli et al., 2019). On rappellera également que la suppression de l'AOL par stimulation acoustique diminue significativement la capacité à apprendre de nouvelles informations épisodiques le lendemain matin (Van Der Werf et al., 2009), tandis que l'expérience inverse montre que l'augmentation de l'AOL par stimulation transcrânienne améliore les performances d'apprentissage du lendemain (Antonenko et al., 2013).

Les ondes lentes au cours du sommeil favoriseraient ainsi la récupération des fonctions d'éveil, mais contribueraient également de manière positive aux expériences d'apprentissage futures. La théorie de l'homéostasie synaptique a été postulée pour expliquer ce phénomène (Tononi & Cirelli, 2014). Selon celle-ci, le cerveau éveillé apprend et s'adapte à son environnement, ce qui engendre la création de nouvelles synapses qui sont renforcées par des

processus de potentialisation synaptique (la potentialisation à long terme). Cette potentialisation synaptique conduirait à une augmentation de la « charge synaptique » durant l'éveil. Les ondes lentes au cours du sommeil seraient générées localement en réponse à l'intensité de la potentialisation synaptique et permettraient via la synchronisation neuronale de réduire la charge synaptique accumulée au cours de l'éveil pour regagner un niveau de base. Cette régulation synaptique par les ondes lentes du sommeil contribuerait à libérer de l'espace pour de nouvelles synapses, soit de nouveaux apprentissages durant la période d'éveil suivante. Plus précisément, les ondes lentes participeraient aux renforcements des synapses les plus fortes, en écartant les plus faibles. Cette réorganisation synaptique expliquerait pourquoi les ondes lentes sont bénéfiques à l'apprentissage et la mémoire. La génération des ondes lentes semble ainsi dépendre de l'organisation corticale et des phénomènes de plasticité synaptique survenant à l'éveil. Ce modèle apparaît intéressant pour expliquer l'hypothèse d'une augmentation de la pression homéostatique (présentée précédemment) à la suite d'un TCC modéré-sévère.

## **5.2 Les adultes avec TCC ont-ils besoin de plus d'ondes lentes ?**

L'hypothèse d'une perturbation de la synchronisation neuronale à la suite d'un TCC modéré-sévère a été postulée par le fait que les caractéristiques des ondes lentes seraient dépendantes de l'intégrité de la matière grise (Dubé et al., 2015; Mander et al., 2013), mais aussi de la matière blanche (Buchmann et al., 2011; Piantoni et al., 2013) chez des individus en bonne santé. On retiendra notamment que le déclin de la matière grise dans les régions frontales, dû au vieillissement normal, a été associé à une diminution de l'AOL (Mander et al., 2013) et de la densité (nb/min) des ondes lentes (Dubé et al., 2015) détectées en frontal. D'autres études montrent chez des jeunes sujets que les marqueurs de l'intégrité de la matière blanche prédisent la densité et la forme (amplitude plus grande, et pente plus abrupte) des ondes lentes au cours du sommeil (Buchmann et al., 2011; Piantoni et al., 2013). À la suite d'un TCC modéré-sévère, alors qu'il est attendu que les dommages neuroanatomiques observés dans la phase chronique d'un TCC soient associés à des changements dans les ondes lentes, des évidences récentes d'imagerie par résonance magnétique indiquent le contraire. En effet, des résultats préliminaires de notre groupe de recherche qui portent sur 23 participants TCC inclus dans la présente thèse montrent de façon surprenante que la perte massive de matière blanche au niveau des faisceaux thalamocorticaux prédit une plus forte synchronisation corticale (amplitude plus grande, et pente

plus abrupte) au cours du sommeil lent (Sanchez et al., 2019). Il a été postulé que la perte de la matière blanche consécutive au TCC occasionne probablement une hausse de la pression homéostatique du sommeil chez les individus ayant subi un TCC modéré-sévère. Cette hypothèse est supportée par le fait que la sévérité des dommages de la matière blanche était significativement corrélée à une augmentation de l'AOL au cours du sommeil lent, mais aussi à une plus grande plainte de fatigue dans le groupe de TCC (Sanchez et al., 2019). Mais encore, il est bien établi qu'en réponse à une forte pression homéostatique, par exemple après une nuit prolongée d'éveil, une grande synchronie neuronale qui se caractérise par des ondes de plus grande amplitude, ainsi que des pentes plus abruptes est observée à l'EEG au cours du sommeil chez des adultes en santé (Riedner et al., 2007; Rodriguez et al., 2016).

Dans la lignée des précédents résultats, notre étude montre une dépendance plus forte des individus ayant subi un TCC plus sévère à l'AOL pour apprendre de nouvelles informations. Comme la sévérité des déficits cognitifs est positivement associée à l'étendue des dommages neuro-anatomiques à la suite d'un TCC, les survivants doivent fournir un effort mental plus important pour parvenir à un niveau d'efficacité cognitif équivalent à celui de sujets contrôles en bonne santé (Belmont et al., 2009; Kohl et al., 2009; Turner & Levine, 2008; Wylie et al., 2017). Par exemple, une étude montre par imagerie cérébrale le recrutement d'un nombre supérieur de régions corticales pendant une tâche de mémoire de travail chez des participants TCC modéré-sévère comparé à un groupe contrôle (Turner & Levine, 2008). Dans une autre étude, une augmentation de la perception subjective de la fatigue et de l'activité cérébrale de plusieurs régions associées au modèle neuroanatomique de la fatigue est observée à la suite d'une tâche d'attention soutenue chez des individus ayant subi un TCC par rapport à des individus contrôles (Belmont et al., 2009; Kohl et al., 2009; Wylie et al., 2017). Cette fatigue et activité cérébrale accrue au cours de l'éveil pourraient se traduire en retour par un besoin d'ondes lentes plus important au cours du sommeil pour normaliser le poids synaptique et supporter notamment les capacités d'éveil et d'apprentissage.

Ces résultats sont inquiétants, considérant qu'une proportion importante de survivants d'un TCC aurait des troubles du sommeil. En effet, bien que les participants TCC qui présentaient un trouble de sommeil pré-TCC ou un traitement pour trouble de sommeil ont été exclus de notre étude, il est important de noter que la prévalence des troubles du sommeil est significativement plus élevée chez les adultes atteints d'un TCC comparativement à la population générale (Grima

et al., 2017; Mathias & Alvaro, 2012). La plus large méta-analyse conduite auprès de 1706 survivants d'un TCC léger à sévère, montre que la fréquence des différents troubles de sommeil diagnostiqués selon des critères cliniques est de : 29% pour l'insomnie, 28% pour l'hypersomnie, 25% pour l'apnée obstructive du sommeil, 19% pour le syndrome des jambes sans repos, et 4% pour la narcolepsie (Mathias & Alvaro, 2012). On ignore si ces troubles du sommeil sont prémorbides au TCC ou une conséquence du TCC lui-même (Ouellet et al., 2015). Il est toutefois intéressant de noter que l'apnée obstructive du sommeil d'origine centrale semble plus fréquente chez les personnes ayant subi un TCC modéré-sévère par rapport à la population générale (Grima et al., 2017), suggérant un impact du TCC sur le contrôle des voies respiratoires. Ces troubles du sommeil, si non traités, ont un impact significatif sur le fonctionnement à l'éveil en favorisant notamment la somnolence diurne, et sur l'architecture du sommeil en réduisant la quantité de sommeil paradoxal et/ou de sommeil lent profond. Les troubles du sommeil comorbides au TCC pourraient ainsi contribuer à exacerber les difficultés cognitives en « contrecarrant », notamment l'effet récupérateur du sommeil, et le potentiel bénéfique des ondes lentes sur les capacités d'apprentissage.

Face à l'implication des ondes lentes dans les capacités cognitives, et plus particulièrement d'apprentissage et de mémoire, un nouveau pan de recherche qui vise à optimiser les capacités cognitives par l'intermédiaire de techniques « boostant » l'efficacité des ondes lentes est en émergence (pour une revue de littérature, voir (Wilckens et al., 2018; Zhang & Gruber, 2019). Parmi celles-ci, l'utilisation de la stimulation sonore et de la stimulation magnétique transcrânienne au cours du sommeil lent a montré des effets prometteurs pour favoriser, surtout, la consolidation en mémoire épisodique d'informations verbales chez des adultes jeunes et âgés en santé, et aussi chez différentes populations cliniques (p.ex. trouble déficitaire de l'attention, maladie d'Alzheimer, dépression). La stimulation sonore au cours du sommeil aurait avantage à être testée chez les survivants d'un TCC modéré-sévère. Cette technique non invasive, sans effets secondaires détectés, et facile d'accès et d'utilisation, permet à partir de stimuli auditifs de faibles fréquences de stimuler la synchronisation des ondes lentes notamment, en les amplifiant et sans perturber l'architecture du sommeil. Cette technique, lorsqu'appliquée de façon continue en première partie de nuit, ou par intermittence lors d'une sieste a montré des résultats positifs et consistants pour augmenter l'AOL et de façon corrélative les capacités de mémorisation à travers la grande majorité des études (pour une revue de littérature, voir Zhang & Gruber, 2019). Une

étude plus récente montre par ailleurs des effets bénéfiques de la stimulation sonore nocturne sur les performances exécutives du lendemain (Diep et al., 2020). On notera toutefois que l'effet de la stimulation sonore nocturne sur la cognition a été uniquement étudié chez des adultes en bonne santé. Dans tous les cas, des études spécifiques au sein de la population des TCC modéré-sévère sont nécessaires pour investiguer son efficacité à court et long-terme sur la cognition à la suite d'un TCC.

## **6. Impacts cliniques**

Les résultats de notre étude suggèrent que la source des plaintes de sommeil et d'éveil dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère est multimodale. L'utilisation de mesures objectives est dès lors nécessaire pour valider la perception des difficultés de sommeil et d'éveil autorapportées et cibler de façon plus précise la source du problème. L'utilisation de l'actigraphie apparaît être un outil non invasif et facile d'utilisation qui aurait avantage à être utilisé en clinique pour rendre compte notamment, des patrons de veille-sommeil au quotidien et la présence d'habitudes de sommeil néfastes. Par ailleurs, il apparaît crucial d'évaluer la présence de comorbidités et l'utilisation d'un traitement psychotrope pouvant influencer le cycle et la qualité du sommeil et de l'éveil post-TCC afin d'optimiser les interventions ciblant l'amélioration du sommeil-éveil. On notera que la présence de symptômes psychologiques (anxiété, dépression) et/ou sensorimoteurs (douleur), même si, sous-cliniques (c.-à-d.. qui ne répondent pas aux critères diagnostiques d'une condition mentale ou médicale), nécessiterait d'être considérée, puisque leurs accumulations pourraient avoir le potentiel d'interférer sur la qualité du sommeil et de l'éveil au quotidien des survivants d'un TCC modéré-sévère. En outre, notre étude suggère que les interventions cliniques doivent accentuer les efforts pour favoriser le fonctionnement cognitif qui est un autre potentiel facteur contributif à la fatigue persistante à la suite d'un TCC modéré-sévère, mais aussi un frein significatif pour la réalisation des activités quotidiennes. Nos résultats préliminaires quant à une association entre l'AOL au cours du sommeil et les performances d'apprentissage du lendemain chez les TCC les plus sévères suggèrent que le sommeil pourrait constituer une cible thérapeutique à explorer pour améliorer les performances cognitives post-TCC.

## 7. Forces et limites de la thèse

Les travaux de cette étude contribuent à la compréhension des plaintes de sommeil et d'éveil qui persistent au-delà de la phase de récupération apparente à la suite d'un TCC modéré-sévère. En effet, il est important de souligner d'un point de vue méthodologique la force de la validité externe de notre étude qui incluait de façon prospective jusqu'à 42 survivants avec un diagnostic formel de TCC modéré-sévère, un minimum un an après la survenue du trauma, sur une base volontaire de participation, et sans cibler la présence de troubles/plaintes de sommeil et d'éveil lors du recrutement. Or, à ce jour, seulement deux autres études incluant des mesures objectives de sommeil et avec des critères similaires ont été conduites, mais sur de plus petits échantillons (Beaulieu-Bonneau & Morin, 2012 : n=22 ; Shekleton et al., 2010 : n=23). Une autre force de notre étude est l'inclusion d'un groupe contrôle en bonne santé équivalent pour l'âge et le sexe, ce qui nous a permis d'avoir un point de comparaison. Notre étude se démarque par ailleurs pour les différentes méthodes d'investigation utilisées pour caractériser le sommeil et l'éveil. L'actigraphie nous a permis d'avoir un aperçu des patrons de sommeil et d'éveil dans l'environnement habituel des participants, alors que la PSG nous a permis de rendre compte de l'intégrité de l'architecture du sommeil. Ces mesures objectives, combinées aux mesures subjectives du sommeil et de l'éveil ont permis de caractériser de façon plus précise l'expérience de plainte de sommeil et d'éveil rapportée à la suite d'un TCC modéré-sévère. En outre, il est important de souligner la force de notre étude au regard du contrôle de plusieurs facteurs confondants. La présence de comorbidités, à savoir l'anxiété, la dépression et la douleur, a été documentée et leurs possibles effets sur les variables d'intérêt ont été investigués. La prise d'une médication psychotrope a également été considérée, et plus particulièrement notre étude est la première à avoir effectué des analyses comparatives (participants TCC médicamentés versus non médicamentés) sur des mesures objectives de sommeil. Les analyses d'actigraphie ont été répétées selon les journées avec et sans obligations pour pouvoir évaluer l'influence des exigences quotidiennes sur les cycles veille-sommeil. Puis finalement, les patrons de veille-sommeil ont été contrôlés la semaine précédant la nuit de PSG et la présence d'irrégularité du cycle veille-sommeil a été considérée lors des analyses de PSG, ici encore, afin d'atténuer le potentiel effet d'une privation de sommeil sur l'architecture du sommeil lors de la nuit de PSG.



Plusieurs limites à notre étude sont toutefois à considérer. Tout d'abord, notre groupe clinique est issu d'une partie de la population admise dans le même centre de traumatologie. Or, dans un souci de généralisation des résultats, il aurait été intéressant d'évaluer des participants provenant de différents centres hospitaliers. Nos deux études ont également été conduites sur la même cohorte de participants TCC et il est nécessaire de répliquer ces résultats à travers d'autres cohortes. Par ailleurs, tel que rapporté précédemment, l'effet de sexe peut influencer l'intensité des plaintes rapportées, mais aussi l'architecture du sommeil, cependant cet aspect n'a pu être contrôlé dans notre étude. En effet, bien que notre étude regroupe des données concernant les deux sexes, le pourcentage des femmes, par rapport à celui des hommes, est beaucoup plus faible. Cela s'explique principalement par le fait qu'il n'y a pas assez de participantes TCC, car les femmes sont moins à risque de subir un TCC modéré-sévère. Une autre limite relative aux caractéristiques démographiques est l'absence d'appariement entre les participants TCC et contrôles au regard du niveau de scolarité. Or, il est montré que le niveau d'éducation influence les performances cognitives, mais aussi la qualité du sommeil chez des adultes en bonne santé (Guerra-Carrillo et al., 2017; Patel et al., 2010). Cependant, comme la survenue d'un TCC modéré-sévère est plus fréquente chez les jeunes adultes, le retour aux activités scolaires est particulièrement affecté, ce qui peut expliquer les différences de niveau de scolarité par rapport à des sujets contrôles de mêmes âges. Mais encore, les analyses de l'architecture du sommeil ont été effectuées sur une nuit de PSG, sans nuit d'adaptation préalable pour permettre aux participants de s'acclimater au dispositif et à l'environnement du laboratoire. Or, la présence d'une nuit d'adaptation avant l'évaluation contribuerait à une partie de la variance dans les mesures d'architecture du sommeil à travers les études en PSG chez les survivants d'un TCC (Mantua et al., 2018). Cependant, compte tenu du défi lié au recrutement des survivants d'un TCC modéré-sévère, passer une autre nuit au laboratoire aurait pu être contraignant et éventuellement réduire notre taille d'échantillon. Les interventions reçues par les participants TCC pour les difficultés cognitives et de sommeil-éveil n'ont par ailleurs pas été documentées et cet effet n'a pu être contrôlé dans nos analyses. En outre, l'absence de mesures objectives pour évaluer la qualité de l'éveil, ne nous permet pas de valider les plaintes de fatigue et de somnolence diurnes rapportées à la suite d'un TCC modéré-sévère.

## 8. Études futures

Les résultats sur le sommeil et l'éveil à la suite d'un TCC sont inconstants d'une étude à l'autre, ce qui peut être, pour une grande partie attribuable à l'absence de consensus méthodologique. En effet, bien que les études qui ciblent les troubles du sommeil et éveil à travers la population générale des TCC modéré-sévère sont plus nombreuses, il est difficile d'en tirer des conclusions générales en raison d'une grande hétérogénéité à travers les groupes cliniques. Il apparaît dès lors important d'établir à travers les études futures une approche homogène pour l'étude du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC. Compte tenu des différences dans l'évolution des symptômes et des séquelles selon la sévérité du TCC, il apparaît pertinent d'établir des groupes homogènes en termes de sévérité de TCC et du temps d'évaluation post-TCC dans les études futures. Par ailleurs, compte tenu des divergences entre les mesures subjectives et objectives de sommeil et d'éveil relevées dans notre étude et les études précédentes, l'utilisation de mesures subjectives et objectives dans les études futures est à privilégier pour rendre compte de l'intégrité du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC. L'ajout de questionnaires spécifiques pour recueillir la perception d'une tierce personne dans le milieu de vie des participants TCC modéré-sévère pourrait aussi être utile pour aider à mieux clarifier les plaintes de sommeil et éveil vécues au quotidien.

Des études complémentaires sont par ailleurs nécessaires pour explorer l'influence des différences de sexe/genre sur le sommeil et l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère. En effet, à notre connaissance aucune étude à ce jour n'a investigué la qualité du sommeil-éveil chez des femmes ayant subi un TCC modéré-sévère.

Des études spécifiques quant à l'influence de la prise d'un traitement psychotrope sur le cerveau lésé des TCC modéré-sévère et de ses possibles répercussions sur la qualité du sommeil et de l'éveil dans la phase chronique du TCC sont également nécessaires. L'idéal serait de caractériser de façon spécifique les effets sur le sommeil et l'éveil de classes de médicaments avec des actions similaires. En outre, nos résultats préliminaires conduits sur un petit échantillon de TCC médicamenteux indiquent l'importance de clarifier le profil des survivants nécessitant une prise en charge avec psychotrope sur le long terme (p.ex. sévérité du TCC, polytraumatisme, plaintes de sommeil et d'éveil), en vue de déterminer leurs influences sur le profil de sommeil et d'éveil.

Aucune étude à ce jour ne permet de rendre compte de façon intégrée au cours du temps de l'influence des différents facteurs confondants (sévérité TCC, séquelles cognitives, comorbidités, médication) dans l'évolution du sommeil et de l'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère. Bien qu'elle comporte des limites financières et logistiques, l'approche prospective apparaît être une méthode de choix à considérer dans les études futures. À notre connaissance, uniquement trois études antérieures ont examiné le sommeil ou l'éveil à travers des cohortes de survivants d'un TCC modéré-sévère de la phase aiguë d'hospitalisation jusqu'à un ou deux ans post-TCC. Deux d'entre elles ont été conduites il y a plus de 30 ans (George & Landau-Ferey, 1986; Prigatano et al., 1982) sur des mesures objectives de sommeil (PSG) et la dernière qui date de 2008 porte spécifiquement sur la fatigue subjective (Bushnik et al., 2008). Tel que supporté par les résultats de notre étude, le sommeil et l'éveil peuvent être affectés de façon indépendante durant la phase chronique d'un TCC modéré-sévère. Il est toutefois primordial de comprendre leurs évolutions et interrelations au cours du temps à la suite de la survenue d'un TCC modéré-sévère. Cette approche pourrait être prometteuse pour orienter les interventions à cibler en amont (p.ex. sommeil, fatigue, douleur ou affect) et prévenir l'exacerbation de symptômes existants et/ou le développement de symptômes secondaires.

Finalemment, le rôle du sommeil sur les habiletés cognitives dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère est un pan de recherche quasi non étudié à ce jour. Bien que notre étude indique la présence d'une architecture de sommeil comparable en termes de structure dans notre groupe clinique par rapport au groupe contrôle, on ignore si la fonction bénéfique/restauratrice du sommeil sur les capacités cognitives est comparable chez les survivants d'un TCC modéré-sévère et des sujets contrôles en santé. Il est dès lors essentiel, d'une part, d'évaluer la consolidation mnésique nocturne à la suite d'un TCC pour vérifier si les fonctions d'apprentissage et de mémoire dépendantes au sommeil sont efficaces à travers le sommeil normal ; et d'autre part d'évaluer les effets de la manipulation du sommeil (p.ex. privation de sommeil) sur les capacités cognitives post-TCC afin de mieux caractériser l'impact d'un sommeil perturbé sur les capacités d'éveil dans la phase chronique d'un TCC modéré-sévère. Plus précisément, dans la continuité de nos travaux, l'influence des ondes lentes au cours du sommeil sur la consolidation de nouveaux apprentissages épisodiques pourrait être investiguée à la suite d'un TCC modéré-sévère. L'impact de la privation du sommeil, mais aussi le potentiel de récupération des siestes sur les fonctions exécutives et attentionnelles qui sont sensibles à la fois

à l'accumulation de l'éveil et à la survenue d'un TCC modéré-sévère pourrait également être clarifié dans les études futures.

## **9. Conclusion**

Malgré l'ampleur et l'impact des plaintes de sommeil et d'éveil qui s'installent souvent de façon permanente à la suite d'un TCC modéré-sévère, l'étiologie de ces séquelles demeure débattue dans la littérature et aucun traitement efficace n'a été identifié à ce jour. La présente thèse a permis de répondre à un manque de données probantes quant aux connaissances sur l'intégrité du sommeil dans cette population clinique. Elle apporte, d'une part, des évidences que l'architecture du sommeil est préservée plusieurs années après la survenue d'un TCC modéré-sévère et que d'autres facteurs, notamment comorbides et environnementaux, contribuent aux plaintes chroniques liées au sommeil, à la somnolence et à la fatigue. D'autre part, elle permet d'appuyer la nécessité de poursuivre les études sur le sommeil et l'éveil chez les survivants avec un trauma global plus sévère et complexe et/ou qui nécessite une prise en charge pharmacologique de nature psychoactive sur le long terme. Mais encore, cette thèse supporte l'hypothèse que le sommeil pourrait constituer une cible thérapeutique prometteuse à développer à la suite d'un TCC modéré-sévère, notamment pour favoriser les capacités cognitives.

En d'autres termes, les difficultés de sommeil et d'éveil à la suite d'un TCC modéré-sévère semblent résulter de l'interaction complexe de facteurs biopsychosociaux. Il est important de poursuivre les efforts déployés par la recherche et les professionnelles de la santé au-delà de la phase de récupération apparente du TCC afin de soutenir l'actualisation socioprofessionnelle et de favoriser la qualité de vie des survivants d'un TCC modéré-sévère.

## Annexe

Tableaux article 1 avec ajout tailles d'effets :

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of TBI and controls participants

Variables	TBI (n= 34)	Controls (n= 34)	$\chi^2$ or <i>t</i> value	95% CI	<i>p</i> value	$\eta^2$ value
<b>Demographic variables</b>						
Male, n (%)	23 (67.6)	23 (67.6)	0.00		1.00	-
Age at testing, years	30.6 ±12.3	31.2 ±13.0	-0.21	-6.8 – 5.5	0.83	-
Education, years	12.3 ±2.4	15.0 ±2.5	-4.38	-3.9 – -1.5	0.00004	0.22
Marital status						
Single, n (%)	18 (52.9)	21 (61.8)	0.54		0.46	-
Married/civil union, n (%)	16 (47.1)	13 (38.2)				
In charge of children, n (%)	3 (8.8)	5 (14.7)	0.56		0.45	-
Occupation at testing						
Sick leave or unemployed, n (%)	19 (55.9)	9 (27.3)	5.70		0.05	-
Full time employed/student, n (%)	10 (29.4)	15 (45.5)				
Part time employed/student, n (%)	5 (14.7)	9 (27.3)				
<b>Comorbidities</b>						
Beck Anxiety Inventory	10.9 ± 8.6	3.5 ± 4.4	4.42	4.0 –10.7	6.2 <sup>E-8</sup>	0.22
Beck Depression Inventory	16.4 ± 10.3	3.8 ± 4.5	6.46	8.7 – 16.5	0.00005	0.38
Average pain (NS) <sup>a</sup>	2.8 ± 2.1	1.0 ± 1.6	3.89	0.9 – 2.7	0.007	0.18
<b>Clinical variables of TBI</b>						
Delay post-injury, months	23.2 ± 9.9	-				
GCS upon admission	8.7 ± 3.2	-				
Post traumatic amnesia, days <sup>b</sup>	12.1 ± 14.1	-				
Duration of hospital stay, days	27.8 ± 17.2	-				
Injury Severity Score	25.7 ± 9.6	-				
GOSE score <sup>c</sup>	5.9 ± 1.3	-				

Data are expressed as means ±SD or frequency (n) and percentage (%). CI = confidence interval of the difference. NS = numeric scale; GCS = Glasgow Coma Scale; GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended. Higher scores on questionnaires indicate higher levels of symptomatology.

<sup>a</sup> Average pain was missing for 5.8% of the TBI participants.

<sup>b</sup> Duration of post-traumatic amnesia was missing for 2.9% of the TBI participants.

<sup>c</sup> GOSE score was missing for 5.8% of the TBI participants.

No other data was missing.

**Table 2.** Self-reported sleep-wake measures of TBI and controls participants

Variables	TBI (n= 34)	Controls (n= 34)	<i>t</i> value	95% CI	<i>p</i> value	$\eta^2$ value
Epworth Sleepiness Scale	9.5 ± 4.9	6.7 ± 4.2	2.56	0.6 – 5.1	.01	0.09
Fatigue Severity Scale	41.3 ± 14.9	29.3 ± 11.9	3.65	5.4 – 18.6	.001	0.16
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> <sup>a</sup> – global score	6.4 ± 3.2	4.2 ± 2.1	3.22	0.8 – 3.5	.002	0.13
<i>Sub-components scores</i>			<i>U</i> value			
<i>Sleep quality</i>	1.2 ± 0.7	0.8 ± 0.6	688.0		.03	
<i>Sleep latency</i>	1.4 ± 1.1	0.6 ± 0.5	781.0		.001	
<i>Sleep duration</i>	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.4	609.0		.32	
<i>Sleep efficiency</i>	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.4	615.0		.23	
<i>Sleep disturbances</i>	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.3	654.0		.05	
<i>Use of sleep medication</i>	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.4	585.5		.42	
<i>Daytime dysfunction</i>	1.1 ± 0.7	0.7 ± 0.7	681.5		.05	

Data are expressed as means ±SD. CI = confidence interval of the difference. *U* value of Mann-Whitney tests. Higher scores on questionnaires indicate higher levels of symptomatology. <sup>a</sup>*Pittsburgh Sleep Quality Index* was missing for 2.9% of the TBI participants. No other data was missing.

**Table 3.** Actigraphic measures of TBI and controls participants

Variables	TBI (n= 34)	Controls (n= 34)	<i>t</i> value	95% CI	<i>p</i> value	$\eta^2$ value
<b>Nocturnal sleep</b>						
Bedtime, h:min	23:52 ± 01:16	00:33 ± 01:20	-2.16	-01:18 – -00:03	.03	0.06
Rise time, h:min	08:20 ± 01:25	08:29 ± 01:20	-0.45	-00:49 – 00:30	.64	-
Time spent in bed, min	507.5 ± 71.06	474.3 ± 58.9	2.09	1.6 – 64.8	.04	0.06
Total sleep time, min	434.6 ± 53.8	415.7 ± 56.6	1.40	-7.9 – 45.6	.16	-
Sleep efficiency, %	86.0 ± 5.1	87.5 ± 4.0	-1.38	-3.8 – 0.7	.17	-
<b>Daytime sleep (naps)</b>						
Days with naps, % of all days recorded	29.9 ± 28.9	15.5 ± 20.6	2.36	2.2 – 26.6	.02	0.07
Time spent in bed, min	70.5 ± 47.8	55.1 ± 38.8	1.11	-12.7 – 43.5	.27	-
Total sleep time, min	62.1 ± 47.9	48.4 ± 34.3	1.01	-13.4 – 40.7	.31	-
<b>Analysis on the 24 h period</b>						
Time spent in bed, min	525.7 ± 71.6	481.3 ± 56.8	2.82	13.01 – 75.6	.006	0.10
Total sleep time, min	450.4 ± 55.9	422.08 ± 53.4	2.14	1.9 – 54.9	.03	0.06

Data are expressed as means ±SD. CI = confidence interval of the difference.

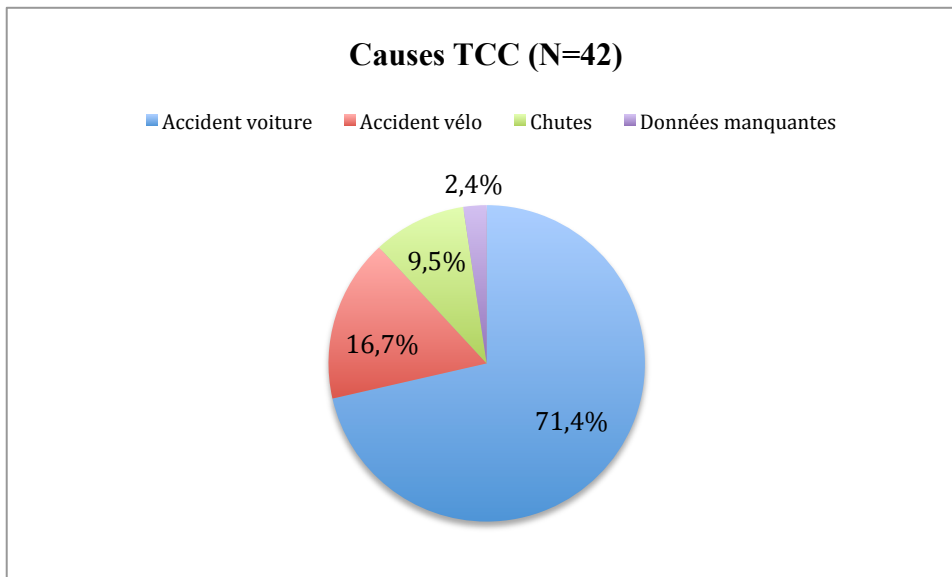
**Table 5.** Sleep-wake measures for medicated and non-medicated TBI participants and controls

<b>Variables</b>	<b>Medicated TBI “A” (n= 13)</b>	<b>Non- medicated TBI “B” (n= 21)</b>	<b>Controls “C” (n= 34)</b>	<b>F value</b>	<b>p value</b>	<b>r value</b>	<b>Post hoc analyses</b>
<b>Questionnaires</b>							
Epworth Sleepiness Scale	11.0 ± 5.4	8.7 ± 4.4	6.7 ± 4.2	4.34	.01	0.3	A>C, A=B, B=C
Fatigue Severity Scale	48.5 ± 11.9	36.8 ± 15.1	29.3 ± 11.9	10.48	1.1 <sup>E-7</sup>	0.5	A>B=C
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index – global score</i>	5.9 ± 2.5	6.8 ± 3.7	4.2 ± 2.1	5.56	.006	0.4	A=B, A=C, B>C
<b>Actigraphy</b>							
<b>Nocturnal sleep</b>							
Bedtime, h:min	23:41 ± 01:16	23:58 ± 01:17	00:33 ± 01:20	2.50	.08	-	-
Rise time, h:min	08:40 ± 01:21	08:07 ± 01:27	08:29 ± 01:20	0.74	.48	-	-
Time spent in bed, min	538.8 ± 64.4	488.1 ± 69.3	474.3 ± 58.9	4.91	.01	0.3	A>C, A=B, B=C
Total sleep time, min	463.1 ± 53.8	416.9 ± 46.8	415.7 ± 56.6	4.09	.02	0.3	A>B=C
Sleep efficiency, %	86.0 ± 4.6	85.9 ± 5.5	87.5 ± 4.0	0.94	.39	-	-
<b>Daytime sleep (naps)</b>							
Days with naps, % of all days recorded	34.7 ± 32.8	26.9 ± 26.6	15.5 ± 20.6	3.16	.04	0.3	A>C, A=B, B=C
Time spent in bed, min	83.3 ± 73.6	62.3 ± 18.8	55.1 ± 38.8	1.23	.30	0.2	-
Total sleep time, min	73.5 ± 74.4	54.7 ± 18.3	48.4 ± 34.3	1.05	.36	-	-
<b>Analysis on the 24 h period</b>							
Time spent in bed, min	560.4 ± 60.6	504.2 ± 70.7	481.3 ± 56.8	7.62	.001	0.4	A>B=C
Total sleep time, min	482.6 ± 50.7	430.5 ± 50.2	422.08 ± 53.4	6.57	.003	0.4	A>B=C

Data are expressed as means ±SD. A = medicated TBI group; B = non-medicated TBI group; C = control group.

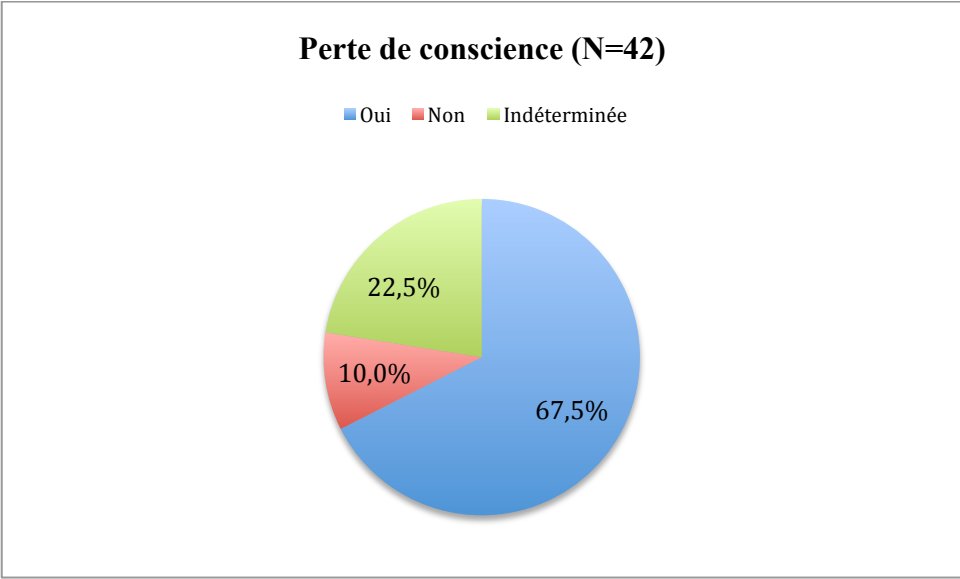
**Tableau 6.** Type de lésions cérébrales au sein du groupe TCC

Imageries cérébrales positives n=42	
Lésions intra-cérébrales (n=30)	73.8 %
Hémorragie intra cérébrales (bi-hémisphérique, ventriculaires, frontal ou intraparenchymateux) (n=5)	
Œdème cérébral (n= 20)	
Contusions focales (n=14)	
Lésions cérébrales diffuses (n=6)	
Pétéchies cérébrales (n=7)	
Lésions extracérébrales (n=29)	68.0 %
Hématomes extra-axiaux, sous dural, extradural (n=27)	
Fractures du crâne (n=14)	



**Figure 1.** Causes du TCC au sein du groupe TCC





**Figure 2.** Pourcentage de participants TCC ayant subi une perte de conscience au sein du groupe TCC

## Bibliographie

- Adnan, A., Crawley, A., Mikulis, D., Moscovitch, M., Colella, B., & Green, R. (2013). Moderate-severe traumatic brain injury causes delayed loss of white matter integrity: evidence of fornix deterioration in the chronic stage of injury. *Brain Inj*, 27(12), 1415-1422. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.823659>
- Aeschbach, D., & Borbely, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of sleep research*, 2(2), 70-81.
- Aeschbach, D., Dijk, D.-J., Trachsel, L., Brunner, D. P., & Borbély, A. A. (1994). Dynamics of slow-wave activity and spindle frequency activity in the human sleep EEG: effect of midazolam and zopiclone. *Neuropsychopharmacology*, 11(4), 237-244.
- Agrawal, A., Timothy, J., Pandit, L., & Manju, M. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(5), 433-439.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Molle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur J Neurosci*, 37(7), 1142-1151. <https://doi.org/10.1111/ejn.12118>
- Arciniegas, D. B., & Wortzel, H. S. (2014). Emotional and behavioral dyscontrol after traumatic brain injury. *Psychiatric Clinics*, 37(1), 31-53.
- Arenth, P. M., Russell, K. C., Scanlon, J. M., Kessler, L. J., & Ricker, J. H. (2014). Corpus callosum integrity and neuropsychological performance after traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 29(2), E1.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Azouvi, P., Arnould, A., Dromer, E., & Vallat-Azouvi, C. (2017). Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. *Revue neurologique*, 173(7-8), 461-472.
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., Reynolds III, C. F., & Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological bulletin*, 142(9), 969.
- Baker, F. C., Yüksel, D., & de Zambotti, M. (2020). Sex differences in sleep. In *Sleep Disorders in Women* (pp. 55-64). Springer.
- Baker, S. P., & O'Neill, B. (1976). The injury severity score: an update. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 16(11), 882-885.
- Baumann, C. R., Bassetti, C. L., Valko, P. O., Haybaeck, J., Keller, M., Clark, E., Stocker, R., Tolnay, M., & Scammell, T. E. (2009). Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol*, 66(4), 555-559. <https://doi.org/10.1002/ana.21836>
- Baumann, C. R., Werth, E., Stocker, R., Ludwig, S., & Bassetti, C. L. (2007). Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 7), 1873-1883. <https://doi.org/10.1093/brain/awm109>
- Beaulieu-Bonneau, S., Fortier-Brochu, E., Ivers, H., & Morin, C. M. (2017). Attention following traumatic brain injury: neuropsychological and driving simulator data, and association with sleep, sleepiness, and fatigue. *Neuropsychological rehabilitation*, 27(2), 216-238.
- Beaulieu-Bonneau, S., & Morin, C. M. (2012). Sleepiness and fatigue following traumatic brain injury [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sleep Med*, 13(6), 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.010>

- Belmont, A., Agar, N., & Azouvi, P. (2009). Subjective fatigue, mental effort, and attention deficits after severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(9), 939-944.
- Ben-David, B. M., Nguyen, L. L., & van Lieshout, P. H. (2011). Stroop effects in persons with traumatic brain injury: Selective attention, speed of processing, or color-naming? A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 354-363.
- Bloomfield, I. L., Espie, C. A., & Evans, J. J. (2010). Do sleep difficulties exacerbate deficits in sustained attention following traumatic brain injury? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(1), 17-25.
- Borbely, A. A. (2001). From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Arch Ital Biol*, 139(1-2), 53-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256187>
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2), 131-143.
- Bouferguène, S., Lapierre, A., Houzé, B., Rainville, P., & Arbour, C. (2019). Chronic central pain among community-dwelling survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury: a quantitative sensory testing study. *Biological research for nursing*, 21(5), 519-531.
- Bouferguene, S., Lapierre, A., Rainville, P., & Arbour, C. (2020). The effect of age and pain on quantitative sensory testing measurements after moderate-to-severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Biological research for nursing*, 1099800420912462.
- Boyne, K., Sherry, D. D., Gallagher, P. R., Olsen, M., & Brooks, L. J. (2013). Accuracy of computer algorithms and the human eye in scoring actigraphy. *Sleep Breath*, 17(1), 411-417. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0709-z>
- Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. (2015). Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *Journal of neurotrauma*, 32(23), 1834-1848.
- Buchmann, A., Kurth, S., Ringli, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011). Anatomical markers of sleep slow wave activity derived from structural magnetic resonance images. *Journal of sleep research*, 20(4), 506-513.
- Burke, J. F., Stulc, J. L., Skolarus, L. E., Sears, E. D., Zahuranec, D. B., & Morgenstern, L. B. (2013). Traumatic brain injury may be an independent risk factor for stroke. *Neurology*, 81(1), 33-39.
- Bushnik, T., Englander, J., & Wright, J. (2008). Patterns of fatigue and its correlates over the first 2 years after traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 23(1), 25-32.
- Cantor, J. B., Ashman, T., Gordon, W., Ginsberg, A., Engmann, C., Egan, M., Spielman, L., Dijkers, M., & Flanagan, S. (2008). Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil*, 23(1), 41-51. <https://doi.org/10.1097/01.HTR.0000308720.70288.af>
- 00001199-200801000-00008 [pii]
- Cantor, J. B., Bushnik, T., Cicerone, K., Dijkers, M. P., Gordon, W., Hammond, F. M., Kolakowsky-Hayner, S. A., Lequerica, A., Nguyen, M., & Spielman, L. A. (2012). Insomnia, fatigue, and sleepiness in the first 2 years after traumatic brain injury: an NIDRR TBI model system module study [Research Support, N.I.H., Extramural]. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 27(6), E1-14. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e318270f91e>

- Cantor, J. B., Gordon, W., & Gumber, S. (2013). What is post TBI fatigue? *NeuroRehabilitation*, 32(4), 875-883. <https://doi.org/10.3233/NRE-130912>
- Carmichael, S. T., & Chesselet, M.-F. (2002). Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *Journal of Neuroscience*, 22(14), 6062-6070.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old) [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Psychophysiology*, 38(2), 232-242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347869>
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758-766.
- Carskadon, M. A., & Rechtschaffen, A. (2011). Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*, 5, 16-26.
- Castriotta, R. J., Wilde, M. C., Lai, J. M., Atanasov, S., Masel, B. E., & Kuna, S. T. (2007). Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 3(4), 349-356. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17694722](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17694722)
- Chan, V., Mollayeva, T., Ottenbacher, K. J., & Colantonio, A. (2017). Clinical profile and comorbidity of traumatic brain injury among younger and older men and women: a brief research notes. *BMC research notes*, 10(1), 371.
- Chen, P. Y., Tsai, P. S., Chen, N. H., Chaung, L. P., Lee, C. C., Chen, C. C., Chiu, H. T., Lu, Y. J., Wei, K. C., & Chiu, H. Y. (2015). Trajectories of Sleep and Its Predictors in the First Year Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, 30(4), E50-55. <https://doi.org/10.1097/htr.0000000000000086>
- Chen, Y.-H., Kang, J.-H., & Lin, H.-C. (2011). Patients with traumatic brain injury: population-based study suggests increased risk of stroke. *Stroke*, 42(10), 2733-2739.
- Chien, D.-K., Hwang, H.-F., & Lin, M.-R. (2017). Injury severity measures for predicting return-to-work after a traumatic brain injury. *Accident Analysis & Prevention*, 98, 101-107.
- Chokroverty, S., & Provini, F. (2017). Sleep, breathing, and neurologic disorders. In *Sleep disorders medicine* (pp. 787-890). Springer.
- Christensen, B. K., Colella, B., Inness, E., Hebert, D., Monette, G., Bayley, M., & Green, R. E. (2008). Recovery of cognitive function after traumatic brain injury: a multilevel modeling analysis of Canadian outcomes. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(12), S3-S15.
- Corrigan, J. D., Cuthbert, J. P., Harrison-Felix, C., Whiteneck, G. G., Bell, J. M., Miller, A. C., Coronado, V. G., & Pretz, C. R. (2014). US population estimates of health and social outcomes 5 years after rehabilitation for traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 29(6), E1-9. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000020>
- Corrigan, J. D., Cuthbert, J. P., Whiteneck, G. G., Dijkers, M. P., Coronado, V., Heinemann, A. W., Harrison-Felix, C., & Graham, J. E. (2012). Representativeness of the Traumatic

- Brain Injury Model Systems National Database. *J Head Trauma Rehabil*, 27(6), 391-403. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3182238cdd>
- Corrigan, J. D., & Hammond, F. M. (2013). Traumatic brain injury as a chronic health condition. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(6), 1199-1201. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.023>
- Cote, K. A., Milner, C. E., & Speth, T. A. (2015). Altered sleep mechanisms following traumatic brain injury and relation to waking function. *AIMS Neuroscience*, 2(4), 203-228.
- Cox, R., Hofman, W. F., & Talamini, L. M. (2012). Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learning & Memory*, 19(7), 264-267.
- Cuthbert, J. P., Harrison-Felix, C., Corrigan, J. D., Bell, J. M., Haarbauer-Krupa, J. K., & Miller, A. C. (2015). Unemployment in the United States after traumatic brain injury for working-age individuals: prevalence and associated factors 2 years postinjury. *J Head Trauma Rehabil*, 30(3), 160-174. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000090>
- Della Monica, C., Johnsen, S., Atzori, G., Groeger, J. A., & Dijk, D.-J. (2018). Rapid eye movement sleep, sleep continuity and slow wave sleep as predictors of cognition, mood, and subjective sleep quality in healthy men and women, aged 20–84 years. *Frontiers in psychiatry*, 9, 255.
- DeLuca, J., Genova, H. M., Capili, E. J., & Wylie, G. R. (2009). Functional neuroimaging of fatigue. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 20(2), 325-337.
- Diep, C., Ftouni, S., Manousakis, J. E., Nicholas, C. L., Drummond, S. P., & Anderson, C. (2020). Acoustic slow wave sleep enhancement via a novel, automated device improves executive function in middle-aged men. *Sleep*, 43(1), zsz197.
- Dinkel, J., Drier, A., Khalilzadeh, O., Perlberg, V., Czernecki, V., Gupta, R., Gomas, F., Sanchez, P., Dormont, D., & Galanaud, D. (2014). Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *American Journal of Neuroradiology*, 35(1), 23-29.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Tahar, A. H., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L. G., & Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental brain research*, 195(1), 15-26.
- Driver, S., & Stork, R. (2018). Pharmacological management of sleep after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 43(3), 347-353.
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *Journal of Neuroscience*, 35(20), 7795-7807.
- Duclos, C., Dumont, M., Paquet, J., Blais, H., Van der Maren, S., Menon, D. K., Bernard, F., & Gosselin, N. (2020). Sleep-wake disturbances in hospitalized patients with traumatic brain injury: association with brain trauma but not with an abnormal melatonin circadian rhythm. *Sleep*, 43(1), zsz191.
- Dymowski, A. R., Owens, J. A., Ponsford, J. L., & Willmott, C. (2015). Speed of processing and strategic control of attention after traumatic brain injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(10), 1024-1035.
- Elliott, J. E., De Luche, S. E., Churchill, M. J., Moore, C., Cohen, A. S., Meshul, C. K., & Lim, M. M. (2018). Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice. *Sleep*, 41(3), zsx212.

- Englander, J., Bushnik, T., Oggins, J., & Katznelson, L. (2010). Fatigue after traumatic brain injury: Association with neuroendocrine, sleep, depression and other factors [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Brain injury : [BI]*, 24(12), 1379-1388. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.523041>
- Fann, J. R., Ribe, A. R., Pedersen, H. S., Fenger-Grøn, M., Christensen, J., Benros, M. E., & Vestergaard, M. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 5(5), 424-431.
- Farbota, K. D., Sodhi, A., Bendlin, B. B., McLaren, D. G., Xu, G., Rowley, H. A., & Johnson, S. C. (2012). Longitudinal volumetric changes following traumatic brain injury: a tensor-based morphometry study. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(6), 1006-1018. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000835>
- Ferrarelli, F., Kaskie, R., Laxminarayan, S., Ramakrishnan, S., Reifman, J., & Germain, A. (2019). An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy individuals. *Neuroimage*, 191, 1-9.
- Finan, P. H., Goodin, B. R., & Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *The Journal of Pain*, 14(12), 1539-1552.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154-1165.
- Fogelberg, D. J., Hoffman, J. M., Dikmen, S., Temkin, N. R., & Bell, K. R. (2012). Association of sleep and co-occurring psychological conditions at 1 year after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(8), 1313-1318. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.04.031>
- Forslund, M. V., Perrin, P. B., Roe, C., Sigurdardottir, S., Hellstrom, T., Berntsen, S. A., Lu, J., Arango-Lasprilla, J. C., & Andelic, N. (2019). Global Outcome Trajectories up to 10 Years After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in neurology*, 10, 219. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00219>
- Forslund, M. V., Roe, C., Perrin, P. B., Sigurdardottir, S., Lu, J., Berntsen, S., & Andelic, N. (2017). The trajectories of overall disability in the first 5 years after moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 31(3), 329-335. <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1255778>
- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 83-94.
- Fu, T. S., Jing, R., McFaull, S. R., & Cusimano, M. D. (2015). Recent trends in hospitalization and in-hospital mortality associated with traumatic brain injury in Canada: a nationwide, population-based study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 79(3), 449-455.
- Garcia, A. N., & Salloum, I. M. (2015). Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *The American Journal on Addictions*, 24(7), 590-598.
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA neurology*, 71(12), 1490-1497.
- George, B., & Landau-Ferey, J. (1986). Twelve months follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma. *Neurochirurgia*, 29(02), 45-47.

- Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2009). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*, 29(4), 320-339. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237117>
- Gosselin, N., & Baumann, C. R. (2017). Chapter 25 - Pathophysiology of Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury A2 - Kryger, Meir. In T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (pp. 260-269.e264). Elsevier. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00025-8>
- Goverover, Y., Genova, H., Smith, A., Chiaravalloti, N., & Lengenfelder, J. (2017). Changes in activity participation following traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*, 27(4), 472-485. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1168746>
- Green, R. E., Colella, B. M., Maller, J. J., Bayley, M., Glazer, J. M., & Mikulis, D. R. (2014). Scale and pattern of atrophy in the chronic stages of moderate-severe TBI. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 67.
- Greve, M. W., & Zink, B. J. (2009). Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*, 76(2), 97-104. <https://doi.org/10.1002/msj.20104>
- Grima, N. A., Ponsford, J. L., & Pase, M. P. (2017). Sleep complications following traumatic brain injury. *Current opinion in pulmonary medicine*, 23(6), 493-499.
- Grima, N. A., Ponsford, J. L., Rajaratnam, S. M., Mansfield, D., & Pase, M. P. (2016). Sleep Disturbances in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*, 12(3), 419-428. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5598>
- Grima, N. A., Ponsford, J. L., St. Hilaire, M. A., Mansfield, D., & Rajaratnam, S. M. (2016). Circadian melatonin rhythm following traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(10), 972-977.
- Guerra-Carrillo, B., Katovich, K., & Bunge, S. A. (2017). Does higher education hone cognitive functioning and learning efficacy? Findings from a large and diverse sample. *PLoS One*, 12(8).
- Håberg, A., Olsen, A., Moen, K., Schirmer-Mikalsen, K., Visser, E., Finnanger, T., Evensen, K., Skandsen, T., Vik, A., & Eikenes, L. (2015). White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *Journal of Neuroscience Research*, 93(7), 1109-1126.
- Hammond, F. M., Barrett, R. S., Shea, T., Seel, R. T., McAlister, T. W., Kaelin, D., Ryser, D. K., Corrigan, J. D., Cullen, N., & Horn, S. D. (2015). Psychotropic medication use during inpatient rehabilitation for traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(8), S256-S273. e214.
- Heib, D. P., Hoedlmoser, K., Anderer, P., Zeitlhofer, J., Gruber, G., Klimesch, W., & Schabus, M. (2013). Slow oscillation amplitudes and up-state lengths relate to memory improvement. *PLoS One*, 8(12).
- Hicks, A., Gould, K., Hopwood, M., Kenardy, J., Krivonos, I., & Ponsford, J. (2017). Behaviours of concern following moderate to severe traumatic brain injury in individuals living in the community. *Brain Injury*, 31(10), 1312-1319.
- Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D., & Nissen, C. (2012). EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *Journal of sleep research*, 21(6), 612-619.

- Hou, L., Han, X., Sheng, P., Tong, W., Li, Z., Xu, D., Yu, M., Huang, L., Zhao, Z., & Lu, Y. (2013). Risk factors associated with sleep disturbance following traumatic brain injury: clinical findings and questionnaire based study. *PLoS One*, *8*(10).
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, *430*(6995), 78-81.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification*. American Academy of Sleep Medicine.
- Imbach, L. L., Buchele, F., Valko, P. O., Li, T., Maric, A., Stover, J. F., Bassetti, C. L., Mica, L., Werth, E., & Baumann, C. R. (2016). Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology*, *86*(21), 1945-1949. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002697>
- Imbach, L. L., Valko, P. O., Li, T., Maric, A., Symeonidou, E. R., Stover, J. F., Bassetti, C. L., Mica, L., Werth, E., & Baumann, C. R. (2015). Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial [Editorial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain*, *138*(Pt 3), 726-735. <https://doi.org/10.1093/brain/awu391>
- Imen, R. B., Olfa, C., Kamilia, C., Meriam, B., Hichem, K., Adel, C., Mabrouk, B., & Noureddine, R. (2015). Factors predicting early outcome in patients admitted at emergency department with severe head trauma. *Journal of Acute Disease*, *4*(1), 68-72.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2019). Portrait du réseau québécois de traumatologie adulte: 2013 à 2016. Québec: INESSS.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2016). Guide de pratique clinique pour la réadaptation des adultes ayant subi un traumatisme craniocérébral modéré-grave. Québec: INESSS.
- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2013). Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental neurology*, *246*, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>
- Jourdan, C., Bayen, E., Pradat-Diehl, P., Ghout, I., Darnoux, E., Azerad, S., Vallat-Azouvi, C., Charanton, J., Aegerter, P., & Ruet, A. (2016). A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the Paris-TBI study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *59*(2), 100-106.
- Junghaenel, D. U., Christodoulou, C., Lai, J.-S., & Stone, A. A. (2011). Demographic correlates of fatigue in the US general population: results from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) initiative. *J Psychosom Res*, *71*(3), 117-123.
- Kempf, J., Werth, E., Kaiser, P. R., Bassetti, C. L., & Baumann, C. R. (2010). Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(12), 1402-1405. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.201913>
- Khoury, S., Chouchou, F., Amzica, F., Giguere, J. F., Denis, R., Rouleau, G. A., & Lavigne, G. J. (2013). Rapid EEG activity during sleep dominates in mild traumatic brain injury patients with acute pain [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of neurotrauma*, *30*(8), 633-641. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2519>
- Kim, J., Parker, D., Whyte, J., Hart, T., Pluta, J., Ingallhalikar, M., Coslett, H., & Verma, R. (2014). Disrupted structural connectome is associated with both psychometric and real-world neuropsychological impairment in diffuse traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*(9), 887-896.



- Kohl, A. D., Wylie, G. R., Genova, H., Hillary, F. G., & Deluca, J. (2009). The neural correlates of cognitive fatigue in traumatic brain injury using functional MRI. *Brain Injury, 23*(5), 420-432.
- Konstantinou, N., Petteimeridou, E., Seimenis, I., Eracleous, E., Papacostas, S. S., Papanicolaou, A. C., & Constantinidou, F. (2016). Assessing the Relationship between Neurocognitive Performance and Brain Volume in Chronic Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in neurology, 7*, 29. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00029>
- Konstantinou, N., Petteimeridou, E., Stamatakis, E. A., Seimenis, I., & Constantinidou, F. (2018). Altered Resting Functional Connectivity Is Related to Cognitive Outcome in Males With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in neurology, 9*, 1163. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01163>
- Kroenke, K., Wu, J., Bair, M. J., Krebs, E. E., Damush, T. M., & Tu, W. (2011). Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *The Journal of Pain, 12*(9), 964-973.
- Kulesza, B., Nogalski, A., Kulesza, T., & Prystupa, A. (2015). Prognostic factors in traumatic brain injury and their association with outcome. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 9*(2).
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., Bastien, C., & Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of sleep research, 23*(2), 159-167.
- Landsness, E. C., Crupi, D., Hulse, B. K., Peterson, M. J., Huber, R., Ansari, H., Coen, M., Cirelli, C., Benca, R. M., Ghilardi, M. F., & Tononi, G. (2009). Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves. *Sleep, 32*(10), 1273-1284. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.10.1273>
- Langlois, J. A., Kraus, J. F., Zaloshnja, E., & Miller, T. (2011). Epidemiology. In J. M. Silver, T. W. McAllister, & M. D. Yudofsky (Eds.), *Textbook of traumatic brain injury* (pp. 3-22). American Psychiatric Publishing.
- Larson, E. B. (2018). Sleep disturbance and cognition in people with TBI. *NeuroRehabilitation, 43*(3), 297-306.
- Latreille, V., Gaubert, M., Dubé, J., Lina, J.-M., Gagnon, J.-F., & Carrier, J. (2019). Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of aging, 76*, 106-114.
- Leong, B. K., Mazlan, M., Abd Rahim, R. B., & Ganesan, D. (2013). Concomitant injuries and its influence on functional outcome after traumatic brain injury. *Disabil Rehabil, 35*(18), 1546-1551. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.748832>
- Lesko, M. M., Jenks, T., O'Brien, S. J., Childs, C., Bouamra, O., Woodford, M., & Lecky, F. (2013). Comparing model performance for survival prediction using total Glasgow Coma Scale and its components in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma, 30*(1), 17-22.
- Levine, B., Kovacevic, N., Nica, E. I., Schwartz, M. L., Gao, F., & Black, S. E. (2013). Quantified MRI and cognition in TBI with diffuse and focal damage(). *Neuroimage Clin, 2*, 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.015>
- Lim, M. M., Elkind, J., Xiong, G., Galante, R., Zhu, J., Zhang, L., Lian, J., Rodin, J., Kuzma, N. N., Pack, A. I., & Cohen, A. S. (2013). Dietary therapy mitigates persistent wake deficits caused by mild traumatic brain injury [Research Support, N.I.H., Extramural

- Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science translational medicine*, 5(215), 215ra173. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007092>
- Lippert-Gruner, M., Lefering, R., & Svestkova, O. (2007). Functional outcome at 1 vs. 2 years after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 21(10), 1001-1005. <https://doi.org/782294559> [pii]  
10.1080/02699050701468933
- Lowe, C. J., Safati, A., & Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction: a meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 586-604.
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Buki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A. C., Ercole, A., van Essen, T. A., Feigin, V. L., Gao, G., Giacino, J., Gonzalez-Lara, L. E., Gruen, R. L., Gupta, D., Hartings, J. A., Hill, S., Jiang, J. Y., Ketharanathan, N., Kompanje, E. J. O., Lanyon, L., Laureys, S., Lecky, F., Levin, H., Lingsma, H. F., Maegele, M., Majdan, M., Manley, G., Marsteller, J., Mascia, L., McFadyen, C., Mondello, S., Newcombe, V., Palotie, A., Parizel, P. M., Peul, W., Piercy, J., Polinder, S., Puybasset, L., Rasmussen, T. E., Rossaint, R., Smielewski, P., Soderberg, J., Stanworth, S. J., Stein, M. B., von Steinbuchel, N., Stewart, W., Steyerberg, E. W., Stocchetti, N., Synnot, A., Te Ao, B., Tenovuo, O., Theadom, A., Tibboel, D., Videtta, W., Wang, K. K. W., Williams, W. H., Wilson, L., Yaffe, K., In, T. P., & Investigators. (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*, 16(12), 987-1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, 16(3), 357.
- Mander, B. A., Santhanam, S., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2011). Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Curr Biol*, 21(5), R183-184. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.019>
- Mani, K., Cater, B., & Hudlikar, A. (2017). Cognition and return to work after mild/moderate traumatic brain injury: A systematic review. *Work*, 58(1), 51-62. <https://doi.org/10.3233/WOR-172597>
- Mantua, J., Baran, B., & Spencer, R. M. (2016). Sleep benefits consolidation of visuo-motor adaptation learning in older adults. *Experimental brain research*, 234(2), 587-595.
- Mantua, J., Grillakis, A., Mahfouz, S. H., Taylor, M. R., Brager, A. J., Yarnell, A. M., Balkin, T. J., Capaldi, V. F., & Simonelli, G. (2018). A systematic review and meta-analysis of sleep architecture and chronic traumatic brain injury. *Sleep Med Rev*, 41, 61-77. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.01.004>
- Martin, J. L., & Hakim, A. D. (2011). Wrist actigraphy [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Chest*, 139(6), 1514-1527. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1872>
- Masel, B. E., Scheibel, R. S., Kimbark, T., & Kuna, S. T. (2001). Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(11), 1526-1532. [https://doi.org/S0003-9993\(01\)47166-8](https://doi.org/S0003-9993(01)47166-8) [pii]  
10.1053/apmr.2001.26093

- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, *24*(31), 6862-6870.
- Mathias, J. L., & Alvaro, P. K. (2012). Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med*, *13*(7), 898-905. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.006>
- McDonald, S. J., Sun, M., Agoston, D. V., & Shultz, S. R. (2016). The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation*, *13*(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0555-1>
- Medic, G., Wille, M., & Hemels, M. E. (2017). Short-and long-term health consequences of sleep disruption. *Nature and science of sleep*, *9*, 151.
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *91*(11), 1637-1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Minkel, J. D., Banks, S., Htaik, O., Moreta, M. C., Jones, C. W., McGlinchey, E. L., Simpson, N. S., & Dinges, D. F. (2012). Sleep deprivation and stressors: evidence for elevated negative affect in response to mild stressors when sleep deprived. *Emotion*, *12*(5), 1015.
- Mollayeva, T., & Colantonio, A. (2017). Gender, sex and traumatic brain Injury: transformative science to optimize patient outcomes. *Healthc Q*, *20*, 6-9.
- Mollayeva, T., Kendzerska, T., Mollayeva, S., Shapiro, C. M., Colantonio, A., & Cassidy, J. D. (2014). A systematic review of fatigue in patients with traumatic brain injury: the course, predictors and consequences [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neurosci Biobehav Rev*, *47*, 684-716. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.024>
- Mollayeva, T., & Shapiro, C. M. (2013). Medication Effects. In C. Kushida (Ed.), *The Encyclopedia of Sleep* (Vol. 2, pp. 330-337). Academic Press.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, *20*(5), 1402-1410.
- Murillo-Rodríguez, E., Arias-Carrión, O., Zavala-García, A., Sarro-Ramírez, A., Huitrón-Reséndiz, S., & Arankowsky-Sandoval, G. (2012). Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, *12*(1), 38-54.
- Nangunoori, R., Maloney-Wilensky, E., Stiefel, M., Park, S., Andrew Kofke, W., Levine, J. M., Yang, W., & Le Roux, P. D. (2012). Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care*, *17*(1), 131-138. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9621-9>
- Nguyen, R., Fiest, K. M., McChesney, J., Kwon, C. S., Jette, N., Frolkis, A. D., Atta, C., Mah, S., Dhaliwal, H., Reid, A., Pringsheim, T., Dykeman, J., & Gallagher, C. (2016). The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, *43*(6), 774-785. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.290>
- Noain, D., Büchele, F., Schreglmann, S. R., Valko, P. O., Gavrilov, Y. V., Morawska, M. M., Imbach, L. L., & Baumann, C. R. (2018). Increased sleep need and reduction of tuberomammillary histamine neurons after rodent traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, *35*(1), 85-93.

- Norrie, J., Heitger, M., Leathem, J., Anderson, T., Jones, R., & Flett, R. (2010). Mild traumatic brain injury and fatigue: a prospective longitudinal study. *Brain Injury*, 24(13-14), 1528-1538.
- Ouellet, M.-C., Beaulieu-Bonneau, S., & Morin, C. M. (2015). Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(7), 746-757.
- Ouellet, M. C., Beaulieu-Bonneau, S., & Morin, C. M. (2006). Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil*, 21(3), 199-212. <https://doi.org/00001199-200605000-00001> [pii]
- Ouellet, M. C., & Morin, C. M. (2006). Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med*, 7(6), 486-497. [https://doi.org/S1389-9457\(06\)00108-0](https://doi.org/S1389-9457(06)00108-0) [pii]  
10.1016/j.sleep.2006.03.017
- Palm, S., Ronnback, L., & Johansson, B. (2017). Long-term mental fatigue after traumatic brain injury and impact on employment status. *J Rehabil Med*, 49(3), 228-233. <https://doi.org/10.2340/16501977-2190>
- Paquet, J., Kawinska, A., & Carrier, J. (2007). Wake detection capacity of actigraphy during sleep. *Sleep*, 30(10), 1362-1369. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17969470](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17969470)
- Parcell, D. L., Ponsford, J. L., Rajaratnam, S. M., & Redman, J. R. (2006). Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 87(2), 278-285. [https://doi.org/S0003-9993\(05\)01360-2](https://doi.org/S0003-9993(05)01360-2) [pii]  
10.1016/j.apmr.2005.10.024
- Parcell, D. L., Ponsford, J. L., Redman, J. R., & Rajaratnam, S. M. (2008). Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(5), 843-850. [https://doi.org/S0003-9993\(08\)00105-6](https://doi.org/S0003-9993(08)00105-6) [pii]  
10.1016/j.apmr.2007.09.057
- Patel, N. P., Grandner, M. A., Xie, D., Branas, C. C., & Gooneratne, N. (2010). " Sleep disparity" in the population: poor sleep quality is strongly associated with poverty and ethnicity. *BMC Public Health*, 10(1), 475.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., & Aerts, J. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535-545.
- Perry, D. C., Sturm, V. E., Peterson, M. J., Pieper, C. F., Bullock, T., Boeve, B. F., Miller, B. L., Guskiewicz, K. M., Berger, M. S., & Kramer, J. H. (2016). Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery*, 124(2), 511-526.
- Piantoni, G., Poil, S.-S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 227-233.
- Ponsford, J. L., Parcell, D. L., Sinclair, K. L., Roper, M., & Rajaratnam, S. M. (2013). Changes in sleep patterns following traumatic brain injury: a controlled study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(7), 613-621. <https://doi.org/10.1177/1545968313481283>

- Ponsford, J. L., Spitz, G., & McKenzie, D. (2016). Using post-traumatic amnesia to predict outcome after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 33(11), 997-1004.
- Ponsford, J. L., Ziino, C., Parcell, D. L., Shekleton, J. A., Roper, M., Redman, J. R., Phipps-Nelson, J., & Rajaratnam, S. M. (2012). Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury--their nature, causes, and potential treatments [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Head Trauma Rehabil*, 27(3), 224-233. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e31824ee1a8>
- Prigatano, G. P., Stahl, M. L., Orr, W. C., & Zeiner, H. K. (1982). Sleep and dreaming disturbances in closed head injury patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 45(1), 78-80.
- Prins, M., Greco, T., Alexander, D., & Giza, C. C. (2013). The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech*, 6(6), 1307-1315. <https://doi.org/10.1242/dmm.011585>
- Quante, M., Kaplan, E. R., Cailler, M., Rueschman, M., Wang, R., Weng, J., Taveras, E. M., & Redline, S. (2018). Actigraphy-based sleep estimation in adolescents and adults: a comparison with polysomnography using two scoring algorithms. *Nature and science of sleep*, 10, 13.
- Rabinowitz, A. R., & Levin, H. S. (2014). Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *The Psychiatric Clinics of North America*, 37(1), 1.
- Rao, V., McCann, U., Han, D., Bergey, A., & Smith, M. T. (2014). Does acute TBI-related sleep disturbance predict subsequent neuropsychiatric disturbances? [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Brain injury : [BI]*, 28(1), 20-26. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.847210>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93(2), 681-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., & Havekes, R. (2018). The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Med Rev*, 39, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.05.002>
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30(12), 1643-1657.
- Robillard, R., MASSICOTTE-MARQUEZ, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S., & Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of sleep research*, 19(3), 455-465.
- Rodriguez, A. V., Funk, C. M., Vyazovskiy, V. V., Nir, Y., Tononi, G., & Cirelli, C. (2016). Why does sleep slow-wave activity increase after extended wake? Assessing the effects of increased cortical firing during wake and sleep. *Journal of Neuroscience*, 36(49), 12436-12447.
- Rosenfeld, J. V., Maas, A. I., Bragge, P., Morganti-Kossmann, M. C., Manley, G. T., & Gruen, R. L. (2012). Early management of severe traumatic brain injury. *The Lancet*, 380(9847), 1088-1098.
- Sacks, A. L., Fenske, C. L., Gordon, W. A., Hibbard, M. R., Perez, K., Brandau, S., Cantor, J., Ashman, T., & Spielman, L. A. (2009). Co-morbidity of substance abuse and traumatic brain injury. *Journal of Dual Diagnosis*, 5(3-4), 404-417.

- Sadeh, A. (2015). Iii. Sleep assessment methods. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 80(1), 33-48.
- Sanchez, E., El-Khatib, H., Arbour, C., Bedetti, C., Blais, H., Marcotte, K., Baril, A. A., Descoteaux, M., Gilbert, D., Carrier, J., & Gosselin, N. (2019). Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep. *Brain*, 142(3), 674-687. <https://doi.org/10.1093/brain/awy348>
- Sandhaug, M., Andelic, N., Langhammer, B., & Mygland, A. (2015). Functional level during the first 2 years after moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 29(12), 1431-1438. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1063692>
- Sandsmark, D. K., Elliott, J. E., & Lim, M. M. (2017). Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury: synthesis of human and animal studies. *Sleep*, 40(5).
- Sateia, M. J. (2009). Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest*, 135(5), 1370-1379.
- Scammell, T. E. (2015). Narcolepsy. *New England Journal of Medicine*, 373(27), 2654-2662.
- Scaratti, C., Leonardi, M., Sattin, D., Schiavolin, S., Willems, M., & Raggi, A. (2017). Work-related difficulties in patients with traumatic brain injury: a systematic review on predictors and associated factors. *Disabil Rehabil*, 39(9), 847-855. <https://doi.org/10.3109/09638288.2016.1162854>
- Scholten, A. C., Haagsma, J. A., Andriessen, T., Vos, P., Steyerberg, E., Van Beeck, E., & Polinder, S. (2015). Health-related quality of life after mild, moderate and severe traumatic brain injury: patterns and predictors of suboptimal functioning during the first year after injury. *Injury*, 46(4), 616-624.
- Shekleton, J. A., Parcell, D. L., Redman, J. R., Phipps-Nelson, J., Ponsford, J. L., & Rajaratnam, S. M. (2010). Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*, 74(21), 1732-1738. <https://doi.org/74/21/1732> [pii] 10.1212/WNL.0b013e3181e0438b
- Sigurdardottir, S., Andelic, N., Roe, C., & Schanke, A.-K. (2009). Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), 740-750.
- Sinclair, K. L., Ponsford, J., & Rajaratnam, S. M. (2014). Actigraphic assessment of sleep disturbances following traumatic brain injury [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behavioral sleep medicine*, 12(1), 13-27. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.726203>
- Sinclair, K. L., Ponsford, J. L., Rajaratnam, S. M., & Anderson, C. (2013). Sustained attention following traumatic brain injury: use of the Psychomotor Vigilance Task. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 35(2), 210-224.
- Sommerauer, M., Valko, P. O., Werth, E., & Baumann, C. R. (2013). Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Sleep Res*, 22(6), 634-639. <https://doi.org/10.1111/jsr.12068>
- Spitz, G., Maller, J. J., O'Sullivan, R., & Ponsford, J. L. (2013). White matter integrity following traumatic brain injury: the association with severity of injury and cognitive functioning. *Brain topography*, 26(4), 648-660.
- Spitz, G., Ponsford, J. L., Rudzki, D., & Maller, J. J. (2012). Association between cognitive performance and functional outcome following traumatic brain injury: a longitudinal multilevel examination. *Neuropsychology*, 26(5), 604-612. <https://doi.org/10.1037/a0029239>

- Steele, D. L., Rajaratnam, S. M., Redman, J. R., & Ponsford, J. L. (2005). The effect of traumatic brain injury on the timing of sleep. *Chronobiology international*, 22(1), 89-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865324>
- Stocchetti, N., & Zanier, E. R. (2016). Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. *Crit Care*, 20(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1318-1>
- Sullivan-Singh, S. J., Sawyer, K., Ehde, D. M., Bell, K. R., Temkin, N., Dikmen, S., Williams, R. M., & Hoffman, J. M. (2014). Comorbidity of pain and depression among persons with traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(6), 1100-1105.
- Suzuki, Y., Khoury, S., El-Khatib, H., Chauny, J.-M., Paquet, J., Giguère, J.-F., Denis, R., Gosselin, N., Lavigne, G. J., & Arbour, C. (2017). Individuals with pain need more sleep in the early stage of mild traumatic brain injury. *Sleep Medicine*, 33, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.033>
- Takada, K., Sashika, H., Wakabayashi, H., & Hirayasu, Y. (2016). Social participation and quality-of-life of patients with traumatic brain injury living in the community: A mixed methods study. *Brain Inj*, 30(13-14), 1590-1598. <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1199901>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/S0140-6736(74)91639-0) [pii]
- Thomasy, H. (2017). *The Role of Hypocretin in Post-traumatic Brain Injury Sleep-wake Disturbance*
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Neuron*, 81(1), 12-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Traeger, J., Hoffman, B., Misencik, J., Hoffer, A., & Makii, J. (2020). Pharmacologic Treatment of Neurobehavioral Sequelae Following Traumatic Brain Injury. *Critical Care Nursing Quarterly*, 43(2), 172-190.
- Turner, G. R., & Levine, B. (2008). Augmented neural activity during executive control processing following diffuse axonal injury. *Neurology*, 71(11), 812-818.
- Turner, G. R., McIntosh, A. R., & Levine, B. (2011). Prefrontal compensatory engagement in TBI is due to altered functional engagement of existing networks and not functional reorganization. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 9.
- Vakil, E., Greenstein, Y., Weiss, I., & Shtein, S. (2019). The Effects of Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury on Episodic Memory: a Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 29(3), 270-287. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09413-8>
- Valko, P. O., Gavrilov, Y. V., Yamamoto, M., Finn, K., Reddy, H., Haybaeck, J., Weis, S., Scammell, T. E., & Baumann, C. R. (2015). Damage to histaminergic tuberomammillary neurons and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol*, 77(1), 177-182. <https://doi.org/10.1002/ana.24298>
- Valko, P. O., Gavrilov, Y. V., Yamamoto, M., Kinn, K., Reddy, H., Haybaeck, J., Weis, S., Scammell, T. E., & Baumann, C. R. (2014). Damage to histaminergic tuberomammillary neurons and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol*.

- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigitá, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature neuroscience*, *12*(2), 122-123.
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press.
- Vasquez, B. P., Tomaszczyk, J. C., Sharma, B., Colella, B., & Green, R. E. A. (2018). Longitudinal Recovery of Executive Control Functions After Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: Examining Trajectories of Variability and Ex-Gaussian Parameters. *Neurorehabil Neural Repair*, *32*(3), 191-199. <https://doi.org/10.1177/1545968318760727>
- Verma, A., Anand, V., & Verma, N. P. (2007). Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, *3*(4), 357-362. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17694723](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17694723)
- Wagner, I. C., van Buuren, M., & Fernández, G. (2019). Thalamo-cortical coupling during encoding and consolidation is linked to durable memory formation. *Neuroimage*, *197*, 80-92.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu. Rev. Psychol.*, *57*, 139-166.
- Walker, W. C., & Pickett, T. C. (2007). Motor impairment after severe traumatic brain injury: a longitudinal multicenter study. *Journal of rehabilitation research and development*, *44*(7), 975.
- West, S. L. (2011). Substance use among persons with traumatic brain injury: A review. *NeuroRehabilitation*, *29*(1), 1-8.
- Whitney, P., Hinson, J. M., Satterfield, B. C., Grant, D. A., Honn, K. A., & Van Dongen, H. P. (2017). Sleep deprivation diminishes attentional control effectiveness and impairs flexible adaptation to changing conditions. *Scientific reports*, *7*(1), 1-9.
- Wilckens, K. A., Ferrarelli, F., Walker, M. P., & Buysse, D. J. (2018). Slow-wave activity enhancement to improve cognition. *Trends in neurosciences*, *41*(7), 470-482.
- Wilde, M. C., Castriotta, R. J., Lai, J. M., Atanasov, S., Masel, B. E., & Kuna, S. T. (2007). Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *88*(10), 1284-1288.
- Wilhelm, I., Kurth, S., Ringli, M., Mouthon, A.-L., Buchmann, A., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2014). Sleep slow-wave activity reveals developmental changes in experience-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, *34*(37), 12568-12575.
- Wilhelm, I., Metzkw-Mészáros, M., Knapp, S., & Born, J. (2012). Sleep-dependent consolidation of procedural motor memories in children and adults: The pre-sleep level of performance matters. *Developmental Science*, *15*(4), 506-515.
- Wilson, L., Stewart, W., Dams-O'Connor, K., Diaz-Arrastia, R., Horton, L., Menon, D. K., & Polinder, S. (2017). The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol*, *16*(10), 813-825. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30279-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30279-X)
- Wiseman-Hakes C, M. B., Mollayeva T, Gargaro J, Colantonio A. (2016). A Profile of Sleep Architecture and Sleep Disorders in Adults with Chronic Traumatic Brain Injury. *J Sleep Disord Ther*, *5*(1). <https://doi.org/10.4172/2167-0277.1000224>



- Wiseman-Hakes, C., Murray, B., Moineddin, R., Rochon, E., Cullen, N., Gargaro, J., & Colantonio, A. (2013). Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults with chronic TBI [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain injury : [BI]*, 27(12), 1364-1376. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.823663>
- Wylie, G., Dobryakova, E., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., Essad, K., & Genova, H. (2017). Cognitive fatigue in individuals with traumatic brain injury is associated with caudate activation. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
- Yang, G., Lai, C. S., Cichon, J., Ma, L., Li, W., & Gan, W. B. (2014). Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science*, 344(6188), 1173-1178. <https://doi.org/10.1126/science.1249098>
- Yasseen, B., Colantonio, A., & Ratcliff, G. (2008). Prescription medication use in persons many years following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 22(10), 752-757.
- Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*, 10(3), 385-392.
- Zavada, A., Strijkstra, A. M., Boerema, A. S., Daan, S., & Beersma, D. G. (2009). Evidence for differential human slow-wave activity regulation across the brain. *Journal of sleep research*, 18(1), 3-10.
- Zee, P. C., & Vitiello, M. V. (2009). Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm Type. *Sleep medicine clinics*, 4(2), 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.009>
- Zelnick, L. R., Morrison, L. J., Devlin, S. M., Bulger, E. M., Brasel, K. J., Sheehan, K., Minei, J. P., Kerby, J. D., Tisherman, S. A., & Rizoli, S. (2014). Addressing the challenges of obtaining functional outcomes in traumatic brain injury research: missing data patterns, timing of follow-up, and three prognostic models. *Journal of neurotrauma*, 31(11), 1029-1038.
- Zhang, Y., & Gruber, R. (2019). Focus: Attention Science: Can Slow-Wave Sleep Enhancement Improve Memory? A Review of Current Approaches and Cognitive Outcomes. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(1), 63.
- Ziino, C., & Ponsford, J. (2006). Selective attention deficits and subjective fatigue following traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 20(3), 383.
- Zollman, F. S., Larson, E. B., Wasek-Throm, L. K., Cyborski, C. M., & Bode, R. K. (2012). Acupuncture for treatment of insomnia in patients with traumatic brain injury: a pilot intervention study. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 27(2), 135-142.