

## La médecine du sommeil : 1965-2015 Sleep Medicine: 1965 to 2015

Jacques Montplaisir

Volume 40, Number 2, Summer 2015

Cinquante ans de psychiatrie à l'Université de Montréal (1965-2015)

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1033054ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1033054ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Montplaisir, J. (2015). La médecine du sommeil : 1965-2015. *Santé mentale au Québec*, 40(2), 239–255. <https://doi.org/10.7202/1033054ar>

Article abstract

The Département de psychiatrie de l'Université de Montréal houses one of the first sleep centers founded 40 years ago. This center contributed to virtually every aspect of sleep medicine. It grew considerably over time to become one of the largest sleep centers worldwide. It is now called the Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM). Fourteen researchers and more than 30 research PhDs and postdoctoral fellows are working together in a 1,500 square-meter facility that includes separate units for fundamental and clinical studies and for the sleep disorders clinic. It has 10 polysomnographic recording rooms, 3 isolated units devoted to chronobiological studies, a high resolution SPECT imaging laboratory specifically devoted to sleep research, a high-density EEG unit and a psychophysiological laboratory to study the interaction between pain and sleep. This article relates the history of the CARSM and also presents a personal sleep odyssey.

The CARSM has been very active in the description of clinical features and definitions of the phenotype of most sleep disorders. It contributed specifically to the development of diagnostic tools in narcolepsy (the multiple sleep latency test in different age groups), in nocturnal epilepsy (development of a method to localize the primary focus using in-depth electrodes recording during rapid eye movement sleep), in sleep bruxism (a method for scoring masticatory muscle activity during sleep and definition of cut-off values), in the restless legs syndrome (RLS: the suggested immobilisation test), in sleepwalking (sleep deprivation and experimental awakenings) and REM sleep behaviour disorder (RBD: development of the first polygraphic method to diagnose RBD).

The CARSM also contributed to the knowledge on the epidemiology of sleep disorders, conducting the first population-based prevalence study of RLS and of sleep bruxism. Researchers at the CARSM also looked at the impact of sleep disorders like narcolepsy, RLS, sleep apnea and the parasomnias on daytime cognitive functions and cardiovascular health. The CARSM collaborates with researchers throughout the world to elucidate the genetic bases of several disorders, especially narcolepsy, RLS, RBD and parasomnias in children and adults, through large well-defined cohorts of patients and normal subjects.

Finally, the CARSM has made original contributions to the development of new treatments of sleep disorders, especially the dopaminergic treatments of RLS (first with levodopa and then with pramipexole). Current research also involves the identification of prodromal markers of Parkinson disease and dementia in patients with RBD as to build a ready-to-trial cohort to test the efficacy of neuroprotective agents.

In summary, the CARSM is a center dedicated to basic and clinical research on sleep and circadian rhythms. It is located at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal but involves several other researchers at the Université de Montréal and at other universities in Canada and in the world.

# La médecine du sommeil : 1965-2015

Jacques Montplaisir<sup>a</sup>

---

**RÉSUMÉ** La médecine du sommeil a maintenant 50 ans. À l'Université de Montréal, le Centre d'étude du sommeil naissait il y a environ 40 ans et a grandi pour devenir en 2012 le Centre d'études avancées en médecine du sommeil (CÉAMS). Le CÉAMS, c'est 14 chercheurs, plus de trente stagiaires de recherche et un personnel hautement qualifié. C'est un laboratoire de 1,500 mètres carrés comprenant 10 salles d'enregistrement polygraphique du sommeil, 3 laboratoires d'isolation temporelle pour l'étude des rythmes circadiens, un laboratoire d'enregistrement EEG à haute densité, un système d'imagerie SPECT à haute résolution et une clinique qui agit comme lieu de formation clinique et comme centre de référence pour plusieurs pathologies du sommeil, telles que la narcolepsie, le bruxisme, le syndrome des jambes sans repos et le trouble comportemental en sommeil paradoxal. Cet article raconte l'histoire du CÉAMS, ses principales réalisations et ses projets d'avenir en parallèle avec le développement général de la médecine du sommeil.

**MOTS CLÉS** médecine du sommeil, histoire, recherche fondamentale, diagnostic, traitement

## Sleep Medicine: 1965 to 2015

**ABSTRACT** The Département de psychiatrie de l'Université de Montréal houses one of the first sleep centers founded 40 years ago. This center contributed to virtually every aspect of sleep medicine. It grew considerably over time to become one of the largest sleep centers worldwide. It is now called the Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM). Fourteen researchers and more than 30 research PhDs and postdoctoral fellows are working together in a 1,500 square-meter facility that

---

a. M.D., Ph.D., CRCPC, Professeur en Psychiatrie et en Sciences Neurologiques, Directeur de la Chaire canadienne en Médecine du sommeil, Université de Montréal – Directeur du programme de recherche clinique, Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

includes separate units for fundamental and clinical studies and for the sleep disorders clinic. It has 10 polysomnographic recording rooms, 3 isolated units devoted to chronobiological studies, a high resolution SPECT imaging laboratory specifically devoted to sleep research, a high-density EEG unit and a psychophysiological laboratory to study the interaction between pain and sleep. This article relates the history of the CARSM and also presents a personal sleep odyssey.

The CARSM has been very active in the description of clinical features and definitions of the phenotype of most sleep disorders. It contributed specifically to the development of diagnostic tools in narcolepsy (the multiple sleep latency test in different age groups), in nocturnal epilepsy (development of a method to localize the primary focus using in-depth electrodes recording during rapid eye movement sleep), in sleep bruxism (a method for scoring masticatory muscle activity during sleep and definition of cut-off values), in the restless legs syndrome (RLS: the suggested immobilisation test), in sleepwalking (sleep deprivation and experimental awakenings) and REM sleep behaviour disorder (RBD: development of the first polygraphic method to diagnose RBD).

The CARSM also contributed to the knowledge on the epidemiology of sleep disorders, conducting the first population-based prevalence study of RLS and of sleep bruxism. Researchers at the CARMS also looked at the impact of sleep disorders like narcolepsy, RLS, sleep apnea and the parasomnias on daytime cognitive functions and cardiovascular health. The CARSM collaborates with researchers throughout the world to elucidate the genetic bases of several disorders, especially narcolepsy, RLS, RBD and parasomnias in children and adults, through large well-defined cohorts of patients and normal subjects.

Finally, the CARSM has made original contributions to the development of new treatments of sleep disorders, especially the dopaminergic treatments of RLS (first with levodopa and then with pramipexole). Current research also involves the identification of prodromal markers of Parkinson disease and dementia in patients with RBD as to build a ready-to trial cohort to test the efficacy of neuroprotective agents.

In summary, the CARSM is a center dedicated to basic and clinical research on sleep and circadian rhythms. It is located at the Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal but involves several other researchers at the Université de Montréal and at other universities in Canada and in the world.

**KEYWORDS** sleep medicine, history, fundamental research, diagnosis, treatment

---

## **A. Introduction : la médecine du sommeil a 50 ans**

Nous sommes au début des années 60, on vient de découvrir le sommeil paradoxal, cette phase de sommeil avec mouvements oculaires rapides et atonie musculaire, aussi appelé « sommeil des rêves » en raison de son association avec l'activité onirique. Bien que l'on ait généralement associé le sommeil paradoxal aux fonctions cognitives supérieures, ce stade joue probablement un rôle beaucoup plus fondamental puisqu'on le retrouve chez des espèces animales primitives telles que l'ornithorynque (Siegel *et al.*, 1999). À la même époque, on étudie la distribution du sommeil paradoxal au cours de la nuit et on découvre que le sommeil dans son ensemble est un phénomène structuré avec alternance régulière de sommeil lent et de sommeil paradoxal : les cycles du sommeil (Morrison, 2013). C'est alors que débutent les premières études en laboratoire de sujets atteints de troubles du sommeil. La médecine du sommeil naît et elle devient progressivement une spécialité médicale à part entière.

## **B. Histoire de la médecine du sommeil à l'Université de Montréal**

Le département de psychiatrie de l'Université de Montréal a été étroitement associé à l'émergence et au développement de la médecine du sommeil.

### **1. Les débuts: 1967-1982**

En ce qui me concerne, tout a commencé en 1967 alors que je débutais un programme de doctorat en physiologie à l'Université de Montréal. Ce département venait de créer un groupe de recherche en sciences neurologiques qui comptait plusieurs chercheurs de haut niveau, comme Herbert Jasper, Jean-Pierre Cordeau et Mircea Steriade, reconnus mondialement pour leurs travaux sur la physiologie du sommeil et des états de conscience. C'est là que j'ai reçu la piquûre du sommeil, une maladie qui vous empêche de dormir et dont on ne guérit jamais. En 1973, j'arrivais au département de psychiatrie de l'Université Stanford où William Dement avait mis sur pied quelques années plus tôt la première clinique dédiée à la médecine du sommeil. De retour à Montréal, et après une résidence en psychiatrie à l'Université McGill, j'ai mis sur pied, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), le Centre d'étude du sommeil. Nous sommes maintenant en 1976, il n'existait alors que quelques centres dédiés à la médecine du sommeil dans le monde.

Les débuts de ce centre ont été modestes. Un laboratoire de 10 mètres carrés, logé dans une ancienne cellule de prière des sœurs de la Providence, servait à la fois aux études cliniques et à la recherche. Mes recherches portaient alors sur la physiopathologie et le traitement de la narcolepsie et sur l'étude de patients épileptiques porteurs d'électrodes intracérébrales pendant le sommeil. Le but initial de la deuxième étude était de mesurer les changements de l'activité électrique de diverses structures corticales et sous-corticales au cours du sommeil paradoxal en relation avec le contenu de l'activité onirique. Cependant, les résultats obtenus nous ont permis de développer une nouvelle méthode de localisation des foyers épileptiques par l'étude des sujets endormis.

## 2. La deuxième génération – 1983-1999

Les années 80 ont été marquées par la formation à l'HSCM de jeunes chercheurs qui, après des études complémentaires dans d'autres milieux universitaires, ont élargi les thématiques de recherche et développé de nouvelles approches méthodologiques. À son retour de l'Université Harvard, Marie Dumont a créé le laboratoire de chronobiologie. Avec elle naissait un nouvel axe de recherche sur l'étude des rythmes biologiques, les conséquences du travail de nuit, la dépression saisonnière et, de manière plus fondamentale, les effets de la lumière sur le fonctionnement du cerveau (Dumont, Lanctot, Cadieux-Viau & Paquet, 2012).

Pendant ce temps, Roger Godbout, de retour du Collège de France, développait un laboratoire de physiologie animale et, plus tard à l'Hôpital Rivière-des-Prairies et au Centre Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, un laboratoire dédié à l'étude du sommeil chez les sujets atteints de diverses pathologies psychiatriques, dont l'autisme, la schizophrénie et les troubles de la personnalité (voir article de Roger Godbout dans ce numéro).

Un peu plus tard, Tore Nielsen est venu d'Edmonton pour entreprendre des études postdoctorales à l'HSCM où il a mis sur pied un laboratoire dédié à l'étude de la fonction onirique chez les sujets normaux, les sujets souffrant de stress post-traumatique ou de cauchemars (Nielsen *et al.*, 2010).

Le Département de psychiatrie de l'Université de Montréal a d'ailleurs joué un rôle déterminant dans la création du Centre d'étude du sommeil de l'HSCM puisque les 4 premiers chercheurs (JM, MD, RG, TN) ont tous été mis en poste à ce département.

À la même époque, Gilles Lavigne s'est joint au Centre. Formé en sciences neurologiques à l'Université de Montréal et en physiologie de la douleur au *National Institute of Health* à Bethesda aux États-Unis, il a développé un programme de recherche sur les interactions sommeil-douleur et sur les dyskinésies orofaciales en sommeil. Il est maintenant titulaire d'une Chaire de recherche du Canada et il a développé au CÉAMS un programme de recherche sur les interactions réciproques entre le sommeil et la douleur. Grâce à lui, le CÉAMS est un centre de référence mondial sur le bruxisme (Lavigne, Rompre, & Montplaisir, 1996); (Lavigne, Nashed, Manzini, & Carra, 2011).

### 3. La troisième génération: 2000-2015

Deux stagiaires de recherche dirigées par Marie Dumont, soit Julie Carrier et Valérie Mongrain, sont revenues à l'HSCM après leur formation postdoctorale. À son retour de Pittsburgh, Julie Carrier a développé un programme de recherche sur le sommeil et le vieillissement (Fogel *et al.*, 2012). Elle est professeure de psychologie à l'Université de Montréal et elle travaille présentement à la mise sur pied d'un Consortium pancanadien de recherche en médecine du sommeil et des rythmes biologiques. Après une formation postdoctorale à l'Université McGill et à l'Université de Lausanne, Valérie Mongrain a développé un laboratoire de biologie moléculaire, où elle s'intéresse aux mécanismes fondamentaux du sommeil et des rythmes circadiens (El Helou *et al.*, 2013).

Un stagiaire postdoctoral du laboratoire de Tore Nielsen, Antonio Zadra est demeuré à l'HSCM au terme de sa formation. En plus de son intérêt pour l'étude des rêves, il a développé un vaste programme de recherche sur le somnambulisme, et d'une façon plus générale, sur la physiopathologie des états altérés de la conscience (Zadra, Desautels, Petit, & Montplaisir, 2013).

Jean-François Gagnon, que j'ai dirigé avec Marc-André Bédard de l'UQAM, a ensuite été recruté au Centre pour l'étude des troubles cognitifs des patients atteints de pathologies du sommeil et de maladies neurodégénératives (Gagnon, Postuma, Mazza, Doyon, & Montplaisir, 2006). Il est présentement titulaire d'une Chaire de recherche du Canada sur les troubles cognitifs associés au vieillissement.

Plus récemment, Nadia Gosselin a complété, au terme de son doctorat sous ma supervision à l'Université de Montréal, une formation postdoctorale en imagerie cérébrale à l'Université McGill. Elle a développé à l'HSCM un nouvel axe de recherche sur les troubles du sommeil

et des rythmes circadiens chez les patients avec traumatisme crânien (Duclos *et al.*, 2014). Alex Desautels, qui avait obtenu sous ma supervision un doctorat en génétique des maladies du sommeil à l'Université de Montréal, est revenu à l'HSCM après avoir complété sa formation en médecine et en neurologie. Il dirige maintenant la Clinique des troubles du sommeil.

Enfin Simon Warby, un généticien formé à l'Université de Colombie-Britannique et à l'Université Stanford, s'est joint au Centre en 2014. Il développe présentement un programme de recherche sur les déterminants génétiques du sommeil normal et pathologique et préside à la création d'une biobanque dédiée aux pathologies du sommeil et aux problèmes de santé mentale. Il est titulaire de la Chaire de recherche en psychopharmacologie Pfizer, Bristol-Myers Squibb, SmithKline-Beecham et Eli-Lilly du département de psychiatrie de l'Université de Montréal.

## **C. Le présent : le CÉAMS (Centre d'études avancées en médecine du sommeil)**

### **1. Infrastructure**

Après des débuts modestes, le Centre d'étude du sommeil n'a donc cessé de croître pour devenir le CÉAMS. Dirigé présentement par Marie Dumont, le CÉAMS compte maintenant 14 chercheurs et occupe des espaces d'activité clinique et de recherche d'une superficie de 1500 mètres carrés. Il a été construit grâce à une subvention de la Fondation canadienne pour l'innovation et à des fonds du Gouvernement du Québec et de la Fondation de l'HSCM.

Le CÉAMS, c'est 10 salles d'enregistrement polygraphique du sommeil, 3 laboratoires d'isolation temporelle pour l'étude des rythmes circadiens, un laboratoire d'enregistrement EEG à haute densité, un système d'imagerie SPECT à haute résolution dédié entièrement à l'étude du sommeil. C'est aussi une clinique dotée d'un laboratoire diagnostique qui reçoit plus de 1500 patients par année, enfants ou adultes, et qui agit comme centre de référence pour plusieurs pathologies du sommeil, telles que la narcolepsie, le syndrome des jambes sans repos (SJSR) et le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). C'est aussi un centre dédié à la formation clinique et de recherche en médecine du sommeil. Plus de 20 chercheurs et cliniciens formés à l'HSCM travaillent maintenant dans diverses universités et

hôpitaux en Asie, en Europe et dans d'autres universités en Amérique. Plusieurs membres du Département de psychiatrie et, en particulier Paul L'Espérance et Odile Lapière, ont largement contribué au fonctionnement de la clinique du sommeil du CÉAMS.

Le CÉAMS, c'est aussi un vaste programme de recherches fondamentales et cliniques qui a deux objectifs principaux. Le premier est d'étudier le développement du sommeil et des rythmes biologiques de même que leurs modifications à chaque étape de la vie. Le deuxième objectif comprend un ensemble de projets ayant pour but de préciser le diagnostic, la pathophysiologie et le traitement des désordres du sommeil. Nous nous limiterons ici au deuxième volet, c.-à-d. les recherches cliniques en médecine du sommeil.

## 2. Les réalisations scientifiques en médecine du sommeil au département de psychiatrie

On peut classer les troubles du sommeil en trois catégories: 1 – les **hypersomnies**, c.-à-d. des conditions qui s'accompagnent de somnolence au cours de la journée; 2– les **insomnies**, qui se manifestent par des difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil et 3 – les **parasomnies**, c'est-à-dire un ensemble de pathologies qui se manifestent par des comportements anormaux au cours du sommeil. En plus de ces pathologies spécifiques, la médecine du sommeil comprend l'étude des troubles de la rythmicité circadienne du sommeil et l'étude du sommeil dans d'autres maladies, notamment des maladies psychiatriques, neurologiques, et cardio-vasculaires. Au cours des 40 dernières années (1976-2015), les chercheurs du CÉAMS ont grandement contribué à la création et au développement de la médecine du sommeil.

### a. Les hypersomnies

#### – La narcolepsie

Dès la fin des années 60, la médecine du sommeil s'est intéressée à la narcolepsie, une maladie caractérisée par des accès de sommeil et de cataplexie, décrite par Gélinau à la fin du 19<sup>e</sup> siècle. On a noté que les sujets narcoleptiques s'endormaient directement en sommeil paradoxal. On a ainsi développé le test itératif de délai d'endormissement, découvert l'effet anti-cataplectique des antidépresseurs tricycliques et des bloqueurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, qui ont tous pour effet de supprimer le sommeil paradoxal à des degrés divers. En 1999, Emmanuel Mignot et ses collaborateurs à l'Université

Stanford ont montré que la narcolepsie canine était due à une mutation du gène responsable du récepteur de l'hypocrétine type 2 (Lin *et al.*, 1999). L'année suivante, ils découvraient que la narcolepsie humaine était associée à une baisse du taux d'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien, dû à une perte des neurones à hypocrétine dans l'hypothalamus postérieur (Peyron *et al.*, 2000). Des études en cours ont pour but de trouver les causes de cette dégénérescence cellulaire et visent particulièrement à identifier des déficits immunitaires dans la narcolepsie. Le laboratoire de l'HSCM collabore activement à ce programme. Le CÉAMS a aussi réalisé récemment une étude épidémiologique démontrant une association entre la vaccination contre la grippe A/H1N1 et l'apparition de la narcolepsie dans la population québécoise (Montplaisir *et al.*, 2014).

#### – Le syndrome d'apnées du sommeil

C'est en 1966 que des chercheurs de Marseille ont rapporté, pour la première fois, la présence d'arrêts respiratoires apparaissant spécifiquement au cours du sommeil chez des sujets atteints du syndrome de Pickwick (Gastaut, Tassinari, & Duron, 1966). Par la suite, la présence d'apnées obstructives du sommeil a été observée chez de nombreux patients souvent obèses qui consultaient pour des troubles du sommeil et de la vigilance. Le syndrome d'apnées obstructives de sommeil (SAOS) a des effets néfastes bien connus sur la santé cardiovasculaire, mais il s'accompagne aussi de déficits cognitifs et de troubles de l'humeur causés par l'hypoxémie cérébrale et les perturbations du sommeil. Le CÉAMS a grandement contribué à décrire et expliquer ces manifestations non cardio-pulmonaires du SAOS (Bedard, Montplaisir, Richer, Rouleau, & Malo, 1991; Montplaisir, Bedard, Richer, & Rouleau, 1992). Ce programme de recherche se poursuit présentement au CÉAMS sous la direction de Nadia Gosselin (Baril *et al.*, 2015).

#### b. Les insomnies

L'insomnie représente le trouble du sommeil le plus commun puisque 10 % de la population présentent des problèmes d'insomnie chronique ou persistante et 30 % une insomnie occasionnelle au cours d'une année. Si on élimine les insomnies associées à des maladies psychiatriques ou à la prise d'alcool ou de substances, deux types d'insomnie sont particulièrement fréquents, soit l'insomnie dite psychophysiologique et l'insomnie due au syndrome des jambes sans repos.

– **L’insomnie psychophysiologique**

Cette forme d’insomnie est la plus fréquente et débute souvent en association avec des événements stressants dans la vie personnelle ou professionnelle de l’individu, mais elle persiste même après la résolution de ces conflits à cause de mécanismes d’adaptation fautifs. On a montré la présence d’un état d’hyperactivation physiologique dans l’insomnie psychophysiologique. Le CÉAMS étudie les manifestations électroencéphalographiques de cette activation, mais surtout les troubles du fonctionnement du système nerveux autonome au cours du sommeil qui pourraient expliquer le risque accru chez les sujets insomniaques de développer une maladie cardiovasculaire (Lanfranchi *et al.*, 2009). Le CÉAMS a aussi mis sur pied une clinique pour le traitement de l’insomnie psychophysiologique par la thérapie cognitivo-comportementale.

– **Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou maladie de Willis-Ekbom**

Le SJSR est une maladie caractérisée par un besoin irrésistible de bouger associé à des sensations désagréables au niveau des jambes, survenant surtout en soirée ou au cours de la nuit. Cette maladie est l’une des causes les plus fréquentes d’insomnie. Le CÉAMS a grandement contribué à l’avancement des connaissances sur cette maladie (Montplaisir *et al.*, 1997; Montplaisir, Lorrain, & Godbout, 1991). C’est au CÉAMS que fut réalisée en 1994, la première grande étude épidémiologique du SJSR (Lavigne & Montplaisir, 1994). Cette étude populationnelle a montré que la prévalence de la maladie était supérieure à 10 % au Canada et qu’elle était deux fois plus élevée dans la population francophone du Québec ou des autres provinces. Cette étude a produit une prise de conscience de l’existence même du SJSR. Dans les années qui ont suivi, de nombreuses conférences ont été présentées aux États-Unis et en Europe sur le thème « le SJSR: la maladie la plus fréquente dont vous n’avez jamais entendu parler ». Le CÉAMS a par la suite participé à plusieurs grandes études épidémiologiques internationales qui ont confirmé la prévalence élevée de la maladie et ont montré une association étroite entre le SJSR et le risque accru de développer une maladie psychiatrique ou cardiovasculaire.

Les chercheurs du CÉAMS ont aussi développé et validé le Test d’Immobilisation Suggérée, utilisé comme outil diagnostique et pour l’évaluation des variations circadiennes des symptômes (Michaud *et al.*, 2004). C’est aussi au CÉAMS que furent réalisées les premières

études contrôlées des effets thérapeutiques des agents dopaminergiques, telles que la levodopa en 1988 (Brodeur, Montplaisir, Godbout, & Marinier, 1988) et le pramipexole en 1999 (Montplaisir, Nicolas, Denesle, & Gomez-Mancilla, 1999). Le pramipexole est maintenant considéré comme le traitement de choix du SJSR. Les réalisations du CÉAMS comprennent aussi l'identification du premier gène de la maladie (le *RLSI*) par Alex Desautels (Desautels *et al.*, 2001) et une contribution importante aux études pangénomiques réalisées par Julianne Winkelmann à Munich (Winkelmann *et al.*, 2011; Winkelmann *et al.*, 2007).

### c. *Les parasomnies*

Les parasomnies recouvrent un ensemble de conditions caractérisées par l'apparition de phénomènes anormaux au cours du sommeil. On les divise en fonction des stades du sommeil où elles apparaissent : les parasomnies de sommeil à ondes lentes et les parasomnies de sommeil paradoxal. L'étude des parasomnies représente un des axes principaux de recherche en cours au CÉAMS.

#### – **Les parasomnies de sommeil à ondes lentes : le somnambulisme et les terreurs nocturnes**

Ces pathologies représentent une des raisons les plus fréquentes de consultation pédiatrique. Dans une étude longitudinale d'une cohorte d'enfants québécois, nous avons observé des prévalences élevées de somnambulisme et des terreurs nocturnes ainsi que d'autres parasomnies (Petit, Touchette, Tremblay, Boivin, & Montplaisir, 2007). Cette étude a aussi souligné l'importance des facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie puisque la prévalence est 3 fois plus élevée chez les enfants dont un parent a déjà souffert de somnambulisme et 7 fois plus élevée si les 2 parents en ont déjà souffert (Petit *et al.*, 2015). Les études effectuées au CÉAMS chez les somnambules adultes ont aussi montré que la privation de sommeil facilitait l'apparition des épisodes de somnambulisme observés en laboratoire, ce qui a permis de développer une nouvelle méthode diagnostique de la maladie (Joncas, Zadra, Paquet, & Montplaisir, 2002). Au cours des dernières années, nous avons mis sur pied une cohorte de somnambules étudiés par des approches comportementales, électrophysiologiques et d'imagerie cérébrale (Zadra, *et al.*, 2013). Sur le plan thérapeutique, nous avons mis en place un traitement du somnambulisme par l'hypnose. Une étude en cours vise à mesurer les effets de ce traitement sur la fréquence et les caractéristiques des comportements nocturnes.

### – Les parasomnies de sommeil paradoxal

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une maladie causée par une perte de l'atonie musculaire qui caractérise normalement le sommeil paradoxal. Il se manifeste par des comportements indésirables souvent violents où les sujets agissent en quelque sorte leurs rêves. Le TCSP touche environ 0,5% de la population et apparaît généralement chez l'homme après l'âge de 50 ans (Peever, Luppi, & Montplaisir, 2014). Le CÉAMS a développé la première méthode diagnostique objective du TCSP (Lapierre & Montplaisir, 1992). Nous suivons présentement une grande cohorte de patients atteints de TCSP. Nous avons au cours des dernières années identifié dans cette cohorte la présence de marqueurs précoces d'apparition d'une maladie neurodégénérative par l'étude du fonctionnement cognitif et moteur, la perception olfactive, l'identification des couleurs, l'analyse quantifiée de l'EEG, l'étude du système nerveux autonome et la mesure du débit sanguin cérébral régional (Gagnon, *et al.*, 2006; Massicotte-Marquez *et al.*, 2005; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Vendette *et al.*, 2011). Enfin, l'étude longitudinale de cette cohorte a montré que près de 80% des patients TCSP développaient, dans un délai de 8 ans, une maladie dégénérative de type synucléinopathie, surtout la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy (Postuma, Gagnon, Bertrand, Genier Marchand, & Montplaisir, 2015). Le but ultime de cette recherche est de traiter les patients TCSP avec de nouveaux médicaments de neuroprotection visant à prévenir ou à retarder l'évolution vers la maladie de Parkinson ou la démence.

### D. La recherche en médecine du sommeil au CÉAMS : perspectives d'avenir

La recherche clinique du CÉAMS poursuivra les mêmes objectifs que ceux décrits précédemment, mais pourra, grâce à des développements technologiques récents, mieux étudier les causes et les mécanismes neurobiologiques responsables des pathologies du sommeil. Plusieurs approches méthodologiques couramment utilisées en recherche clinique, comme les études d'imagerie en résonance magnétique ou en tomographie à émission de positons (TEP), sont difficiles à réaliser chez le sujet endormi. Pour cette raison, les recherches en cours au CÉAMS privilégient deux approches méthodologiques. La première est la tomographie par émission monophotonique à haute résolution qui

permet l'injection d'un ligand radioactif pendant le sommeil et l'acquisition des images en différé pendant l'état de veille. On peut ainsi étudier plus facilement les corrélats neurophysiologiques des comportements nocturnes anormaux des somnambules ou des patients avec TCSP. La deuxième approche est l'EEG à haute densité qui permet d'étudier, avec des résolutions temporelle et spatiale adéquates, le fonctionnement cérébral pendant toute la durée du sommeil. Jean-Marc Lina, chercheur à L'École de technologie supérieure collabore au développement de cette approche au CÉAMS.

Enfin des développements importants sont attendus en génétique des troubles du sommeil. On connaît encore mal les gènes associés à la plupart des maladies du sommeil. Pour certaines conditions, comme le SJSR, plusieurs mutations génétiques ont été identifiées, mais la relation entre ces mutations et les manifestations cliniques de la maladie demeure inconnue. Les études faites au CÉAMS ont principalement pour but d'identifier les anomalies génétiques des insomnies et des parasomnies. Ces travaux sont réalisés par Simon Warby et Alex Desautels du CÉAMS en collaboration avec Guy Rouleau de l'Université McGill et Lan Xiong de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal.

Les chercheurs du CÉAMS s'intéressent également à l'épigénétique, c'est-à-dire, aux facteurs non codés par l'ADN qui modulent l'expression des gènes. Ce volet de recherche est conduit plus spécifiquement par Valérie Mongrain. Ses travaux ont porté au départ sur la modulation des gènes de l'horloge circadienne chez la souris et, plus récemment, sur la régulation épigénétique de l'ADN après privation de sommeil (Massart *et al.*, 2014). Ces études fondamentales sont essentielles à notre compréhension des causes et des conséquences des troubles du sommeil. Un nouveau programme de recherche sera bientôt réalisé en collaboration avec Jean-Paul Soucy des universités McGill et Concordia; il vise l'étude en TEP de l'innervation cholinergique centrale et périphérique dans les troubles du sommeil associés au vieillissement.

## **E. La clinique des troubles du sommeil : 1965-2015**

Les psychiatres ont sans doute été les premiers à s'intéresser à cette nouvelle science du sommeil. On a d'abord cru que l'étude du sommeil paradoxal permettrait de mieux comprendre les phénomènes hallucinatoires des patients schizophrènes. On a aussi imaginé des

tests diagnostiques de la dépression basés sur l'étude du sommeil ou encore des méthodes de traitement de la dépression basées sur la privation de sommeil ou la privation sélective de sommeil paradoxal. La psychiatrie a par la suite contribué à la découverte de la plupart des traitements pharmacologiques des troubles du sommeil, mettant à profit les connaissances acquises sur les effets des psychotropes dans d'autres pathologies. La psychiatrie s'intéresse maintenant au rôle des facteurs psychologiques dans la genèse et l'évolution des maladies du sommeil et à l'étude du sommeil dans des populations de patients psychiatriques comme la dépression, l'autisme et la schizophrénie (Godbout, Bergeron, Limoges, Stip, & Mottron, 2000; Guenole, Chevrier, Stip, & Godbout, 2014).

Si les psychiatres ont été les premiers à s'intéresser au sommeil, ce sont les pneumologues qui, au cours des trente dernières années, ont le plus contribué à l'essor de la médecine du sommeil dans le monde. La fréquence du syndrome d'apnées obstructives en sommeil (SAOS) et surtout la découverte de l'efficacité des traitements ventilatoires en 1981 (Sullivan, Issa, Berthon-Jones, & Eves, 1981) ont été des facteurs notables qui ont conduit à la reconnaissance de la médecine du sommeil. Les pneumologues ont mis en place des cliniques de sommeil et des laboratoires d'enregistrement polygraphique dans pratiquement tous les grands centres hospitaliers en Amérique et en Europe, sans compter le nombre considérable de laboratoires privés spécialisés dans la détection et le traitement du SAOS.

On assiste présentement à un intérêt croissant des autres spécialités médicales pour les pathologies du sommeil. Les neurologues se mobilisent pour l'établissement de laboratoires spécialisés dans les maladies non respiratoires du sommeil comme la narcolepsie, le SJSR, le TCSP et l'épilepsie nocturne, mais les ressources consacrées à ce développement sont grandement insuffisantes tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Malgré les évidences croissantes des conséquences de la privation de sommeil sur la santé physique et mentale, l'insomnie demeure le trouble du sommeil le plus négligé. Plus de 10 % de la population présente une insomnie chronique avec perturbations du fonctionnement diurne. L'insomnie augmente le risque de développer plusieurs maladies psychiatriques, en particulier la dépression majeure, les troubles anxieux et les toxicomanies, en plus de causer des problèmes sociaux économiques considérables. L'étude de l'insomnie représente donc un lieu privilégié d'ancrage des sciences du sommeil dans le champ de la psychiatrie.

## F. Conclusion

La médecine du sommeil a 50 ans, mais c'est encore une enfant en pleine croissance. Pour se développer, elle devra non seulement intégrer les nouvelles connaissances en recherche fondamentale, en particulier en neurosciences cognitives et comportementales, mais également celles qui sont issues de la recherche clinique dans plusieurs domaines de la médecine, dont la psychiatrie et la psychopharmacologie.

## RÉFÉRENCES

- Baril, A. A., Gagnon, K., Arbour, C., Soucy, J. P., Montplaisir, J., Gagnon, J. F., *et al.* (2015). Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. doi: sp-00606-14 [pii]
- Bedard, M. A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I., & Malo, J. (1991). Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(6), 950-964. doi: 10.1080/01688639108405110
- Brodeur, C., Montplaisir, J., Godbout, R., & Marinier, R. (1988). Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology*, 38(12), 1845-1848.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Sequeira, A., Verner, A., & Rouleau, G. A. (2001). Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet*, 69(6), 1266-1270. doi: S0002-9297 (07) 61256-7 [pii] 10.1086/324649
- Duclos, C., Dumont, M., Wiseman-Hakes, C., Arbour, C., Mongrain, V., Gaudreault, P. O., *et al.* (2014). Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathol Biol (Paris)*, 62(5), 252-261. doi: S0369-8114 (14) 00088-1 [pii] 10.1016/j.patbio.2014.05.014
- Dumont, M., Lanctot, V., Cadieux-Viau, R., & Paquet, J. (2012). Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiol Int*, 29(2), 203-210. doi: 10.3109/07420528.2011.647177
- El Helou, J., Belanger-Nelson, E., Freyburger, M., Dorsaz, S., Curie, T., La Spada, F., *et al.* (2013). Neuroigin-1 links neuronal activity to sleep-wake regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(24), 9974-9979. doi: 1221381110 [pii] 10.1073/pnas.1221381110
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., *et al.* (2012). NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front Neurol*, 3, 176. doi: 10.3389/fneur.2012.00176
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*, 5(5), 424-432. doi: S1474-4422 (06) 70441-0 [pii] 10.1016/S1474-4422 (06) 70441-0

- Gastaut, H., Tassinari, C. A., & Duron, B. (1966). Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res*, *1*(2), 167-186. doi: 0006-8993 (66) 90117-X [pii]
- Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E., & Motttron, L. (2000). A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *Neuroreport*, *11*(1), 127-130.
- Guenole, F., Chevrier, E., Stip, E., & Godbout, R. (2014). A microstructural study of sleep instability in drug-naive patients with schizophrenia and healthy controls: sleep spindles, rapid eye movements, and muscle atonia. *Schizophr Res*, *155*(1-3), 31-38. doi: S0920-9964 (14) 00121-2 [pii] 10.1016/j.schres.2014.03.013
- Joncas, S., Zadra, A., Paquet, J., & Montplaisir, J. (2002). The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*, *58*(6), 936-940.
- Lanfranchi, P. A., Pennestri, M. H., Fradette, L., Dumont, M., Morin, C. M., & Montplaisir, J. (2009). Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep*, *32*(6), 760-766.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, *42*(7), 1371-1374.
- Lavigne, G. J., & Montplaisir, J. Y. (1994). Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*, *17*(8), 739-743.
- Lavigne, G. J., Nashed, A., Manzini, C., & Carra, M. C. (2011). Does sleep differ among patients with common musculoskeletal pain disorders? *Curr Rheumatol Rep*, *13*(6), 535-542. doi: 10.1007/s11926-011-0209-3
- Lavigne, G. J., Rompre, P. H., & Montplaisir, J. Y. (1996). Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res*, *75*(1), 546-552.
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., *et al.* (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, *98*(3), 365-376. doi: S0092-8674 (00) 81965-0 [pii]
- Massart, R., Freyburger, M., Suderman, M., Paquet, J., El Helou, J., Belanger-Nelson, E., *et al.* (2014). The genome-wide landscape of DNA methylation and hydroxymethylation in response to sleep deprivation impacts on synaptic plasticity genes. *Transl Psychiatry*, *4*, e347. doi: tp2013120 [pii] 10.1038/tp.2013.120
- Massicotte-Marquez, J., Carrier, J., Decary, A., Mathieu, A., Vendette, M., Petit, D., *et al.* (2005). Slow-wave sleep and delta power in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, *57*(2), 277-282. doi: 10.1002/ana.20373
- Michaud, M., Dumont, M., Selmaoui, B., Paquet, J., Fantini, M. L., & Montplaisir, J. (2004). Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*, *55*(3), 372-380. doi: 10.1002/ana.10843
- Montplaisir, J., Bedard, M. A., Richer, F., & Rouleau, I. (1992). Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep*, *15*(6 Suppl), S17-19.

- Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., Lavigne, G., Lapierre, O., & Lesperance, P. (1997). Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, *12*(1), 61-65. doi: 10.1002/mds.870120111
- Montplaisir, J., Lorrain, D., & Godbout, R. (1991). Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol*, *31*(1), 41-43.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Denesle, R., & Gomez-Mancilla, B. (1999). Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology*, *52*(5), 938-943.
- Montplaisir, J., Petit, D., Quinn, M. J., Ouakki, M., Deceuninck, G., Desautels, A., et al. (2014). Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One*, *9*(9), e108489. doi: 10.1371/journal.pone.0108489 PONE-D-14-00976 [pii]
- Morrison, A. R. (2013). Coming to grips with a “new” state of consciousness: the study of rapid-eye-movement sleep in the 1960s. *J Hist Neurosci*, *22*(4), 392-407. doi: 10.1080/0964704X.2013.777230
- Nielsen, T. A., Paquette, T., Solomonova, E., Lara-Carrasco, J., Popova, A., & Levrier, K. (2010). REM sleep characteristics of nightmare sufferers before and after REM sleep deprivation. *Sleep Med*, *11*(2), 172-179. doi: S1389-9457(09) 00340-2 [pii] 10.1016/j.sleep.2008.12.018
- Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*, *37*(5), 279-288. doi: S0166-2236(14) 00025-3 [pii] 10.1016/j.tins.2014.02.009
- Petit, D., Pennestri, M. H., Paquet, J., Desautels, A., Zadra, A., Vitaro, F., et al. (2015). Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatr*. doi: 2281574 [pii] 10.1001/jamapediatrics.2015.127
- Petit, D., Touchette, E., Tremblay, R. E., Boivin, M., & Montplaisir, J. (2007). Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics*, *119*(5), e1016-1025. doi: peds.2006-2132 [pii] 10.1542/peds.2006-2132
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, *6*(9), 991-997. doi: 10.1038/79690
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Genier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, *84*(11), 1104-1113. doi: WNL.000000000001364 [pii] 10.1212/WNL.000000000001364
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, *132*(Pt 12), 3298-3307. doi: awp244 [pii] 10.1093/brain/awp244

- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., & Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, *1*(8225), 862-865. doi: S0140-6736 (81) 91118-1 [pii]
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., et al. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *26*(9), 1717-1724. doi: 10.1002/mds.23721
- Winkelmann, J., Czamara, D., Schormair, B., Knauf, F., Schulte, E. C., Trenkwalder, C., et al. (2011). Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet*, *7*(7), e1002171. doi: 10.1371/journal.pgen.1002171 PGENETICS-D-10-00479 [pii]
- Winkelmann, J., Schormair, B., Lichtner, P., Ripke, S., Xiong, L., Jalilzadeh, S., et al. (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, *39*(8), 1000-1006. doi: ng2099 [pii] 10.1038/ng2099
- Zadra, A., Desautels, A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2013). Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol*, *12*(3), 285-294. doi: S1474-4422 (12) 70322-8 [pii] 10.1016/S1474-4422 (12) 70322-8