

Université de Montréal

L'évaluation du rôle des facteurs génétiques dans la genèse des terreurs nocturnes chez
l'enfant

Étude prospective chez les jumeaux

par

Bich Hong Nguyen

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maitrise es Sciences (M.Sc.)

en Sciences Biomédicales

Août 2008

© Bich Hong Nguyen, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
L'évaluation du rôle des facteurs génétiques dans la genèse des terreurs nocturnes chez l'enfant
Étude prospective chez les jumeaux

Présenté par
Bich Hong Nguyen

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Antonio Zadra
Président-rapporteur

Dr Jacques Montplaisir
Directeur de recherche

Dr Tore Nielsen
Membre du jury

RÉSUMÉ :

Depuis plusieurs années, les études ont bien démontré que les troubles du sommeil tendent à être héréditaires. Il existe de plus en plus d'évidence scientifique démontrant l'implication des facteurs génétiques dans la manifestation des terreurs nocturnes.

Les études de jumeaux sont essentielles pour évaluer l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans les affections complexes comme les terreurs nocturnes. Cependant, la plupart des études antérieures de jumeaux sur les terreurs nocturnes sont, soient des études rétrospectives ou encore des études avec un échantillon insuffisant de patients, ce qui résulte en des résultats peu concluants.

L'objectif de ce mémoire était de déterminer la contribution des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans la manifestation des terreurs nocturnes d'une large cohorte de jeunes jumeaux suivis d'une façon prospective.

Ce mémoire a montré que la proportion de la variance phénotypique totale des terreurs nocturnes due aux influences génétiques est plus que 40% pour les jumeaux âgés de 18 et de 30 mois. La corrélation polychorique, à l'âge de 18 mois, est de 0,63 chez les jumeaux monozygotes et de 0,36 chez les jumeaux dizygotes du même âge. À l'âge de 30 mois, cette corrélation est de 0,68 chez les monozygotes et de 0,24 chez les dizygotes. Ceci démontre que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la manifestation des terreurs nocturnes chez les enfants de très jeune âge. Basée sur l'héritabilité, cette étude suggère que la prédisposition génétique soit associée avec la persistance des symptômes des terreurs nocturnes jusqu'à l'âge de 30 mois.

Mots clés : Terreurs nocturnes, Pédiatrie, Génétique, Jumeaux, Épidémiologie.

ABSTRACT:

For years, the contribution of genetic components to the pathology of sleep disorders has been increasingly recognised as important. There is growing evidence that genetic factors are involved in the occurrence of sleep terrors.

Twin studies provide invaluable information regarding genetic and environmental factors that can affect the manifestation of the disease. However, most previous twin studies on sleep terrors have been done retrospectively or with a sample that was too small to yield conclusive results.

The objective of this thesis was to determine the relative contribution of genetic and environmental factors to the manifestation of sleep terrors in a large cohort of early childhood twins followed prospectively.

The results of the present study confirm that sleep terrors are a partially hereditary parasomnia. Genetic factors play an important role in the manifestation of sleep terrors at a very young age. Of the total phenotypic variance in sleep terrors, the proportions due to genetic influences were over 40% for both 18 and 30 month old twins. At 18 months, the polychoric correlations were 0.63 for MZ and 0.36 for DZ twins. These values were 0, 68 (MZ) and 0, 24 (DZ) at 30 months. These results strongly support the heritability of sleep terrors. There also seems to be continuity in genetic effects with the persistence of sleep terror symptoms at the age of 30 months.

Keywords: Sleep terrors, Pediatrics, Genetics, Twins, Epidemiology

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary	iv
Table de matière.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Listes des abréviations.....	viii
Remerciements.....	ix
Dédicace.....	xi

1-INTRODUCTION

GÉNÉRALE.....	1
1.1 Éveil	2
1.2 Sommeil.....	2
1.2.1 Sommeil lent (NREM).....	4
1.2.2 Sommeil paradoxal (REM).....	5
1.3 Régulation du sommeil.....	6
1.4 L'ontogénèse du sommeil.....	6
2- REVUE DE LA LITTÉRATURE	9
2.1 Définition des PARASOMNIES.....	9
2.2 Classification des PARASOMNIES.....	9
2.3 Définition des TERREUR NOCTURNES.....	11
2.4 Facteurs de risque pouvant précipiter ou aggraver les terreurs nocturnes.....	12

2.5 Diagnostic des TERREURS NOCTURNES.....	12
2.6 Diagnostic différentiel des TERREURS NOCTURNES.....	13
2.7 Épidémiologie des TERREURS NOCTURNES.....	16
2.8 Évolution et traitement des TERREURS NOCTURNES.....	17
2.9 L'influence génétique dans le développement des différents troubles du sommeil en général.....	18
2.10 L'influence génétique dans le développement des parasomnies et spécifiquement des terreurs nocturnes.....	21
3-OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	26
4-MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	27
4.1 Article:"Sleep terrors in children: A prospective study of twins".....	28
5-DISCUSSION	47
5.1 Rôle de l'environnement.....	50
5.2 Limites de l'étude.....	53
6-CONCLUSION.....	56
7-RÉFÉRENCES.....	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Frequency of sleep terrors according to gender and age.....	42
Tableau II	Model fitting results for analysis of liability to sleep terrors among twin pairs at 18 and 30 months.....	43

LISTE DES ABREVIATIONS**Français :**

DZ :	Dizygote
EEG :	Électroencéphalogramme
EMG :	Électromyogramme
EOG :	Électro-oculogramme
MZ :	Monozygote
SL :	Sommeil lent
SP :	Sommeil paradoxal

Anglais

A :	Additive genetic
AIC :	Akaike information criterion
C :	Shared Environmental
DZ :	Dizygotic
E:	Non-shared environmental
HLA :	Human Leucocyte Antigen
GH :	Growth Hormone
MZ:	Monozygotic
NREM :	Non Rapid Eye Movement Sleep
REM :	Rapid Eye Movement Sleep
SAS:	Statistical Analysis System
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences

À mes parents

À Simon

À ma famille

REMERCIEMENTS:

Ce travail de maîtrise ne serait rendu possible sans l'aide et la supervision de plusieurs personnes importantes.

Je tiens d'abord et avant tout à exprimer mes profonds remerciements au Dr Jacques Montplaisir, mon directeur de recherche, mon professeur. Je ne pourrais jamais lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueillie dans son Centre d'Étude du Sommeil, pour m'avoir transmis, avec tout son enthousiasme, sa patience et sa générosité ses connaissances cliniques et de recherche. Merci pour les précieux conseils scientifiques, merci pour m'avoir montré à développer de la rigueur intellectuelle et méthodologique nécessaire à la recherche. Merci pour son aide sans limite, pour sa disponibilité et surtout pour sa patience pendant la rédaction de ce travail.

Mes remerciements très particuliers à Dre Dominique Petit pour ses conseils scientifiques, son aide, sa grande générosité, sa patience et ses encouragements sans cesse renouvelés tout au long des ces années. Merci Dominique, pour ton amitié et pour ton humanisme... merci pour tout.

Je remercie les Drs Antonio Zadra et Gilles Lavigne de m'avoir fait l'honneur d'être les présidents rapporteurs de ce mémoire et aux Drs Tore Nielsen et Julie Carrier d'être les membres du jury.

Merci à tous les membres du Centre d'Étude du Sommeil de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour leur accueil, leur soutien et leur si grande gentillesse. Merci à Mme

Mireille Charron pour la coordination des travaux administratifs de mon mémoire et pour sa bonne humeur.

Au "maitre de la statistique", le Dr Jean Paquet, merci pour cette aide précieuse et pour ces explications sur les statistiques pas si "évidentes"!!!

Merci à mes coauteurs de l'article de ce mémoire de maîtrise : les Drs Daniel Pérusse, Michel Boivin et Richard Tremblay, de m'avoir donné des conseils et commentaires très pertinents à la rédaction de ce travail.

À tous les parents, les mères de ces jolies paires de jumeaux de "l'Étude des jumeaux nouveaux-nés du Québec" : merci !

Merci également à tout le personnel qui a travaillé dans ce grand projet.

Merci à Simon, mon époux, mon support. Merci de tout mon cœur pour ta compréhension et pour ton amour.

Merci à mes parents pour m'avoir fait comprendre et aimer les vraies valeurs de la vie. Merci pour vos sacrifices et pour votre amour sans limite. Un très grand merci à ma famille pour son support et pour son amour.

À toutes ces personnes citées et à tous ceux qui m'ont aidée à réaliser ce travail, je vous suis très reconnaissante.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE:

Le sommeil est un processus cérébral réversible caractérisé par un désengagement perceptuel de l'état de conscience et une diminution de la réponse corporelle aux stimuli de l'environnement. Au niveau comportemental, il est typiquement accompagné d'une position couchée, d'un état de repos, les yeux fermés et de tous les autres indicateurs communément associés au sommeil.¹

L'organisation du sommeil et la régularisation de l'état d'éveil sont des processus complexes où s'articulent de nombreuses composantes du système nerveux central. Ces processus ont également un impact sur plusieurs autres systèmes de l'organisme (ex : cardiovasculaire, respiratoire, endocrinien...).

Le polysomnogramme est l'étude de base de l'architecture du sommeil. Cette technique est mise au point grâce au travail de Rechtschaffen et Kales.² Ces auteurs ont réussi à standardiser les terminologies, les techniques ainsi que le système de pointage des différents stades du sommeil normal enregistrés chez l'humain. Un polysomnogramme nocturne standard constitue un enregistrement des différents paramètres suivants : les stades du sommeil grâce aux enregistrements de l'électroencéphalogramme (EEG), l'électromyogramme du menton (EMG), l'électro-oculogramme (EOG), les mouvements des jambes (EMG des muscles tibiaux antérieurs), l'effort respiratoire, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire, la saturation en oxygène de l'hémoglobine au cours du sommeil. On peut y ajouter des microphones pour l'enregistrement des ronflements et l'observation des mouvements corporels par l'enregistrement de vidéo. Certains laboratoires utilisent également des manométries transesophagiennes afin d'évaluer le syndrome de résistance des voies aériennes supérieures.

Ainsi, les mesures de l'activité électrique cérébrale et d'autres paramètres physiologiques, permettent de séparer virtuellement trois états distinctifs du cerveau normal chez la plupart des oiseaux, et les mammifères : l'état d'éveil, le sommeil lent (Non Rapid Eye Movement sleep ou NREM sleep) et le sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement sleep ou REM sleep).

1.1 Éveil :

L'état d'éveil est caractérisé par la présence normale des ondes alpha enregistrées à l'EEG lorsque l'individu a les yeux fermés et est en état de relaxation. Ces ondes ont été nommées par Hans Berger, en 1920, lors de ses premiers enregistrements électroencéphalographiques chez l'humain. Ces activités électriques d'une fréquence de 8-12 Hz sont visibles dans les régions cérébrales postérieures et ont une amplitude plus marquée du côté cérébral dominant. Chez l'enfant, ces ondes alpha ont une fréquence souvent inférieure à 8 Hz. Lors de l'ouverture des yeux ou encore lors d'un effort mental, on note une atténuation de ces activités électriques.

1.2 Le sommeil :

Le sommeil humain normal comprend deux états distincts bien identifiés : le sommeil lent (SL ou NREM) et le sommeil paradoxal (SP ou REM). Ces deux états s'alternent d'une façon cyclique durant toute la période du sommeil.

Le modèle typique de l'architecture d'une nuit chez un humain mature et normal ayant un horaire de sommeil régulier inclut plusieurs caractéristiques particulières :

Le sommeil débute par un état de sommeil lent et progresse vers des stades de sommeil lent plus profonds (stades 2-3-4) avant d'atteindre le premier épisode du sommeil paradoxal environ 80-100 minutes plus tard. Par la suite, les cycles du sommeil lent et du sommeil paradoxal alternent à des intervalles d'environ 90 minutes. Les stades profonds du sommeil lent, les stades 3 et 4, sont concentrés dans les premiers cycles du sommeil lent alors que les épisodes du sommeil paradoxal s'allongent au cours de la nuit¹. Ces cycles du sommeil sont seulement de 50 minutes durant l'enfance et s'allongent graduellement pour atteindre le niveau d'adulte qui est environ 90 minutes. Des épisodes brefs de réveil suivis d'un retour rapide au sommeil arrivent à la fin de chaque cycle du sommeil (4-6 fois /nuit).

Un sommeil adéquat est un impératif biologique pour soutenir la vie ainsi qu'un fonctionnement optimal car un repos (bien que parfait) ne peut se substituer au sommeil. Le sommeil paradoxal n'est pas seulement nécessaire dans les fonctions cognitives, comme la consolidation de la mémoire, elle est partie intégrale de la croissance et du développement du système nerveux central. Quant au sommeil lent, la sécrétion de l'hormone de croissance (Growth Hormone, GH) relie le sommeil aux régulations de la croissance somatique ainsi qu'à d'autres fonctions neuroendocriniennes.³

Une bonne compréhension des caractéristiques normales du sommeil nous donne un fond solide et des schémas clairs pour comprendre les conditions cliniques dans lesquelles les caractéristiques normales du sommeil sont altérées et pour interpréter certaines conséquences du désordre du sommeil.

1.2.1 Sommeil lent (SL ou NREM):

Le début du sommeil est défini au niveau électroencéphalographique par une diminution de l'activité alpha de moins de 50% de l'époque ou la présence des ondes vertex, de complexes K, des fuseaux de rythmes rapides.

Le sommeil lent est conventionnellement divisé en quatre stades selon les mesures à l'EEG. Ces stades suivent la profondeur du sommeil. Les stades 1 et 2 sont aussi appelés le "sommeil léger" alors que les stades 3 et 4 sont communément nommés "sommeil lent profond" ("slow wave sleep" ou "delta sleep"). Le stade initial, défini comme stade 1 du sommeil lent, est marqué par des mouvements oculaires lents de type pendulaire, une légère diminution du tonus musculaire et parfois des pointes au niveau du vertex. On y décrit parfois des fragments de souvenirs d'imagerie visuelle ou encore des hallucinations hypnagogiques ainsi que des contractions musculaires involontaires très brèves (sursauts d'endormissement) qui sont des phénomènes normaux dans la majorité des cas. Le "vrai" sommeil débute avec le stade 2. Ce stade est caractérisé par des fuseaux (bouffées d'activité de 12-14 Hz) et les complexes K (ondes bi ou triphasiques de grande amplitude (75 μ V ou plus)). On observe également une disparition des mouvements oculaires lents et une diminution plus importante du tonus musculaire. Alors que la période initiale du stade 1 ne dure normalement que 30 secondes à 5 minutes, celle du stade 2 dure environ de 5 minutes à 25 minutes. Les stades 3 et 4 sont définis par la présence des ondes delta entre 20% à 50% et plus que 50% respectivement. La respiration est normalement lente et régulière durant le sommeil lent profond. La période initiale de ce sommeil lent profond

est d'environ 30-45 minutes, elle est ensuite suivie d'un retour vers un stade de sommeil plus superficiel.^{3,4}

1.2.2 Sommeil paradoxal (SP ou REM):

Le sommeil paradoxal est marqué par la paralysie ou la presque absence du tonus musculaire (sauf pour le contrôle de la respiration, des yeux et du tissu érectile), un haut niveau d'activité corticale (bas voltage, haute fréquence) associé aux rêves et à des bouffées de mouvements oculaires rapides. La présence d'ondes thêta en dents de scie accompagne parfois ce stade. Le sommeil paradoxal n'est souvent pas divisé en stades bien que les périodes toniques et phasiques sont décrites. Le marqueur le plus commun des activités phasiques de l'état du SP chez l'être humain est les bouffées de mouvements oculaires rapides. Les contractions musculaires et l'irrégularité cardiorespiratoire accompagnent très souvent les bouffées du SP.¹

L'activité mentale du sommeil SP chez l'humain est associée aux rêves; il y a souvenir de ces événements dans 80% des cas si l'individu se réveille durant ce stade de sommeil.⁵ La première période du sommeil REM survient à environ 70-100 minutes après le début du sommeil et dure environ 5 minutes.

Un jeune adulte en bonne santé avec une architecture du sommeil normale a une efficacité du sommeil de 95% (i.e. 5% ou moins de la période totale au lit éveillé). Sa période de latence au sommeil est rapide (moins que 15 minutes) avec des épisodes de réveils nocturnes peu fréquents et brefs. Le stade 2 du sommeil occupe environ la moitié de la nuit et la période du sommeil paradoxal prendra 20% à 25% de la totalité de la nuit. Environ 1% à 5% de la totalité de la nuit est réservée au stade 1 du sommeil. Le reste de la nuit est comblé par des stades 3 et 4 du sommeil lent profond (environ 20 à 25%).

Seulement une très petite différence est retrouvée dans la distribution des stades du sommeil au cours de la nuit chez l'homme et la femme (i.e. une augmentation du SLP chez cette dernière).⁴

1.3 Régulation du sommeil :

Le sommeil et l'état d'éveil sont régularisés par deux processus bien couplés qui fonctionnent simultanément : le processus homéostatique, qui régularise la durée et la profondeur du sommeil, et le processus circadien, réglé par l'horloge biologique, qui influence l'organisation interne des cycles quotidiens éveil-sommeil. L'interaction de ces processus de régulation à l'intérieur des cycles quotidiens de 24 heures est caractérisée par des périodes bien définies dans le temps, de sommeil et d'éveil (avec leur point de propension minimum et maximum respectif: le nadir et l'acrophase).³

Une compréhension de la structure de base ou de l'architecture du sommeil et des mécanismes qui régularisent le sommeil et l'état d'éveil sont nécessaires pour apprécier le développement normal (l'ontogénèse) du sommeil, les causes et les effets d'un sommeil perturbé ou insuffisant chez l'enfant et l'adolescent.

1.4 Ontogénèse du sommeil :

L'architecture du sommeil change en fonction de l'âge. L'émergence et la proportion de chaque stade du sommeil ont chacun un profil développemental distinct. Même si des enregistrements électrographiques et polygraphiques chez le nouveau-né et chez l'enfant ont été décrits depuis plus d'un demi-siècle⁶, c'est seulement en 1971 qu'Anders, Emde et Parmelee ont publié le premier livre de référence sur la standardisation des

terminologies, techniques et critères d'évaluation (scoring) des différents stades du sommeil chez le nouveau-né.⁷ Cet ouvrage est devenu une référence majeure dans la recherche du sommeil néonatal.

L'évolution du sommeil du nouveau-né et du nourrisson est extrêmement rapide. Dès la vie fœtale, le développement des stades du sommeil commence à bourgeonner. À 24 semaines de gestation, on peut déjà noter des cycles rudimentaires des stades du sommeil. Classiquement, en se basant sur des interprétations visuelles et des enregistrements polysomnographiques, on décrit 3 états de sommeil néonatal dès l'âge de 36 semaines de gestation : le sommeil calme ou SL, le sommeil agité ou SP et le sommeil indéterminé. Ces états de sommeil persistent jusqu'à vers 4 à 6 semaines de vie du nouveau-né. Ainsi vers les 46 et 48 semaines d'âge gestationnel, l'enfant commence à posséder les particularités spécifiques sur l'organisation du sommeil. On note d'abord un allongement des cycles du sommeil et une réduction graduelle du pourcentage du sommeil paradoxal alors que les épisodes de sommeil lent profond deviennent plus abondants.⁸⁻⁹ Puis la maturation des activités cérébrales se fait rapidement. Ceci débute par la disparition des tracés alternants, l'émergence des ondes delta évoquant celles des adultes et vers l'âge de 9 mois, on enregistre une accentuation des ondes thêta à l'évaluation quantitative de l'EEG par l'analyse spectrale. Ces ondes thêta sont des signes précurseurs de l'émergence des segments de stade 1 et 2 du sommeil lent chez l'adulte.¹⁰ Cette maturation dans l'architecture du sommeil de l'enfant résulte d'une accélération rapide dans la myélinisation, l'arborisation dendritique et dans la synaptogénèse résultant en une augmentation des interactions neuronales entre le tronc cérébral et les structures thalamocorticales.¹¹ Quant à l'émergence du rythme circadien, des enregistrements faits

chez les nouveau-nés normaux démontrent l'émergence d'un rythme circadien bien développé après trois mois de vie. Ceci coïncide avec les étapes de développement vers un sommeil plus consolidé et continu, espéré par les parents ¹².

Mais c'est seulement entre la première et la deuxième année de vie que les caractéristiques du sommeil de l'enfant se dessinent distinctivement. Les stades de sommeil lent définis de 1 à 4 par Rechtschaffen et al², ne sont pas entièrement développés jusqu'à tardivement durant l'enfance.

En résumé, l'ontogénèse du sommeil durant l'enfance évolue graduellement vers le sommeil organisé de l'adulte. Ce processus de maturation s'effectue principalement au cours des deux premières années de vie chez l'individu normal. Une réduction des éveils nocturnes, ainsi qu'une diminution significative de la proportion du sommeil paradoxal de la naissance (60% de la durée totale du sommeil) à l'âge d'adulte (environ 25%) caractérisent ce processus de maturation. Le début de la prédominance du sommeil lent profond se manifeste au début de l'enfance, diminue brutalement après la puberté et continue à décliner tout au long de la vie. Ces changements reflètent l'évolution de la maturation développementale à l'intérieur des multiples régions du cerveau qui sont responsables de l'initiation et de la maintenance du sommeil ^{3,10}.

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE:

2.1 Définition des PARASOMNIES :

Les parasomnies représentent un ensemble de pathologies du sommeil qui sont définies comme "des évènements ou expériences physiques indésirables qui arrivent au début du sommeil, durant le sommeil ou durant la période d'éveil suite au sommeil." ¹³ (traduction libre par auteur du mémoire). Des études tant au point de vue clinique que polygraphique indiquent que les parasomnies ne sont pas un seul et unique phénomène, mais plutôt un ensemble de différentes conditions dont la majorité sont traitables. Cet ensemble de pathologies peuvent être primaires (ie des désordres de sommeil en soi) ou secondaires (ie secondaires à une anomalie organique). Les parasomnies dites primaires, peuvent se manifester au cours du sommeil lent (NREM), ou au cours du sommeil paradoxal (REM). Certaines parasomnies ne sont pas associées à un stade précis du sommeil. ¹⁴

2.2 Classification des parasomnies :

La Classification Internationale des Désordres du Sommeil (International Classification of Sleep Disorders (ICSD-9-CM)) publiée par l'"American Academy of Sleep Medicine" en 2005, a divisé les parasomnies en quatre catégories majeures en fonction des stades du sommeil :1) Désordres du réveil (ou NREM) : réveil confusionnel; somnambulisme; terreurs nocturnes; 2) Désordres de la transition veille-sommeil : désordres rythmiques; somniloquie; myoclonie hypnique (sursaut du sommeil); 3) Parasomnies associées au sommeil paradoxal : cauchemars; paralysie du sommeil; arrêt sinusal relié au sommeil paradoxal ; le trouble comportemental en sommeil paradoxal; et 4) Autres parasomnies :

syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, bruxisme; énurésie.¹³

Du point de vue épidémiologique, les parasomnies ont une haute prévalence chez les enfants prépubères. Dans une étude longitudinale d'une cohorte de 1353 sujets âgés entre 10 ans et 13 ans au Québec, 78% des enfants étudiés ont eu au moins une parasomnie durant leur enfance (données rétrospectives).¹⁵

Pour comprendre les parasomnies, il faut comprendre la notion que le sommeil et l'état d'éveil ne sont pas des états fixes et mutuellement exclusifs. L'état d'éveil existe sous plusieurs stades ainsi que le sommeil. Les différents stades de l'état de veille et de sommeil peuvent survenir simultanément ou osciller rapidement. Des évidences scientifiques ont démontré qu'il existe une interaction et une réorganisation intensives et continues des activités du cerveau au fur et à mesure que le cerveau transige à travers différents stades de veille et de sommeil normaux. Les manifestations cliniques des parasomnies sont des phénomènes cérébraux qui apparaissent au cours de ces réorganisations des activités cérébrales. Donc lors de la transition du cerveau de l'état de sommeil lent vers l'état d'éveil, on retrouve les manifestations cliniques des réveils confusionnels, les comportements automatiques ou des micros sommeils. Quant au sommeil paradoxal, les composantes toniques ou phasiques peuvent devenir dissociées, pénétrant ou persistant dans l'état de veille. Cette dissociation peut expliquer la cataplexie, les rêves lucides et les persistances des activités motrices durant le sommeil paradoxal décrit comme les troubles du comportement relié au sommeil paradoxal.¹⁶

Souvent les parasomnies sont des phénomènes plutôt bénins durant l'enfance. La majorité des patients ne ressentent pas d'impact sur la qualité ou la quantité de leur sommeil.¹⁷

La cause exacte des parasomnies primaires est inconnue. Leur apparition en jeune âge (préscolaire) et leur résolution progressive vers l'adolescence, suggèrent l'hypothèse d'un phénomène de maturation cérébrale.¹⁸

2.3 Définition des terreurs nocturnes:

Les terreurs nocturnes sont des parasomnies communes de l'enfance. Elles représentent la parasomnie la plus impressionnante de tous les désordres du réveil. Elles se manifestent par des épisodes répétés de réveil brutal et soudain apparaissant surtout à l'intérieur des premières heures du sommeil. Ces événements débutent souvent par des pleurs ou des cris accompagnés de décharges autonomiques intenses (tachycardie, tachypnée, bouffées vasomotrices, diaphorèse et mydriase). Des expressions faciales de terreur et de peur terribles sont associées à ces cris ou gémissements. Le patient apparaît confus et agité d'une façon incontrôlable. On décrit parfois des mouvements semi-volontaires, des activités motrices et un langage persévérateur et confus. Les efforts pour réveiller le patient ou pour le réconforter sont souvent inutiles et le patient demeure inconsolable. La majorité des patients vont demeurer au lit, mais d'autres vont marcher ou courir au cours de ces terreurs nocturnes et des traumatismes peuvent survenir. Les épisodes durent environ 30 secondes à 5 minutes, et cessent brutalement. Le patient retourne vers un sommeil profond. Bien que certains enfants soient capables de décrire quelques images de la scène onirique tout juste après l'épisode, les descriptions rapportées sont fragmentées et brèves sans détail ni séquence. Ceci distingue la terreur nocturne d'un cauchemar typique.^{13; 14; 19; 20; 21}

2.4 Facteurs de risque pouvant précipiter ou aggraver les terreurs nocturnes :

Les facteurs pouvant précipiter les terreurs nocturnes chez les individus susceptibles sont : la fièvre, les stress physiques aigus, l'asthme nocturne, les reflux gastroesophagiens, le déficit ou la privation du sommeil ainsi que certains médicaments (exemple : neuroleptiques, sédatifs, stimulants, antihistaminiques). Classiquement, la composante psychopathologique est extrêmement rare chez l'enfant.²² Une étude récente a rapporté que l'anxiété de séparation est un facteur associé à la persistance des symptômes de somnambulisme, de bruxisme, de terreurs nocturnes, et de somniloquie chez les jeunes enfants.¹⁷

Des troubles intrinsèques du sommeil peuvent aussi être des facteurs importants dans l'apparition des terreurs nocturnes. Des données scientifiques récentes ont démontré que l'apnée obstructive du sommeil ou les mouvements périodiques des jambes peuvent déclencher les terreurs nocturnes ou le somnambulisme chez l'enfant, car le fait de traiter ces pathologies entraîne une disparition de ces parasomnies.²¹

2.5 Diagnostic des terreurs nocturnes :

Le diagnostic de terreurs nocturnes est basé sur l'identification des symptômes associée à une tranche d'âge typique, au tableau de l'évolution de la maladie (disparaissant à la puberté) et à l'exclusion des pathologies organiques. Le diagnostic des terreurs nocturnes se fait donc grâce à une histoire de cas détaillée ainsi qu'un examen physique et développemental complet. Dans des cas atypiques, un polysomnogramme nocturne et un

enregistrement vidéo peuvent aider à clarifier le diagnostic, à éliminer d'autres diagnostics ou d'autres pathologies intrinsèques du sommeil (l'apnée obstructive du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos). Les trouvailles polysomnographiques et vidéographiques sont : un réveil subit, souvent au cours du premier ou du second épisode du sommeil lent profond ou occasionnellement au cours du stade 2 du sommeil lent. On retrouve aux enregistrements une tachycardie soudaine associée aux réveils du sommeil profond. L'enregistrement synchronisé vidéographique est essentiel si les données polysomnographiques sont utilisées pour soutenir le diagnostic. Par contre un enregistrement polysomnographique normal n'élimine pas le diagnostic de terreurs nocturnes.^{13, 18}

2.6 Diagnostic différentiel des terreurs nocturnes:

1- Cauchemar :

Les cauchemars arrivent classiquement vers la moitié ou le dernier tiers de la nuit quand les épisodes de sommeil paradoxal deviennent plus abondants et intenses. Le sujet se réveille souvent complètement, demeure alerte et consolable. Les souvenirs des rêves sont plus vifs et détaillés. Les cauchemars sont moins associés aux décharges autonomiques, aux vocalisations et l'anxiété est moins apparente.¹³

2- Éveils confusionnels :

Les éveils confusionnels sont caractérisés par des mouvements plus ou moins complexes apparaissant lorsque le sujet est couché, sans être accompagnés, par définition, de déambulation ou de comportements de terreur. Tout comme les terreurs nocturnes, ces épisodes surviennent typiquement lors du premier tiers de la nuit mais aussi lorsqu'on essaie de réveiller le sujet au matin. Chez les très jeunes enfants, par ailleurs en bonne santé, il s'agit d'un phénomène occasionnel très courant (5% à 15 % des enfants). Le tableau clinique peut être très confondant avec celui des terreurs nocturnes chez cette population d'âge pré-scolaire.^{13, 23}

Chez l'adolescent et chez l'adulte, les réveils confusionnels peuvent avoir deux variantes : les inerties matinales sévères du sommeil et les comportements sexuels anormaux liés au sommeil. On retrouve aussi beaucoup de chevauchement entre les présentations cliniques des terreurs nocturnes, du somnambulisme, des troubles de comportements liés au sommeil paradoxal et des réveils confusionnels.¹³

3- Attaque de panique nocturne :

Les attaques de panique nocturne réfèrent aux éveils en état de panique où la panique est définie comme une période abrupte et discrète de peur intense et d'inconfort accompagnés d'un état cognitif et physique d'éveil. La prévalence de la maladie est élevée chez les patients souffrant de désordres de panique diurne car 44% à 71% de ces patients ont déjà rapporté au moins un épisode semblable au cours de la nuit. En contraste

aux terreurs nocturnes, les patients sont capables de décrire en détails leurs épisodes. La durée des attaques de panique nocturne dure environ 2 à 8 minutes et les patients ont souvent la difficulté à se rendormir. Ces épisodes inattendus arrivent aussi quand l'individu est complètement éveillé et ce dernier est capable de sentir qu'une crise va apparaître d'une façon imminente.²⁴

4- Équivalent convulsif :

L'épilepsie nocturne du lobe frontal est une condition qui se caractérise par des convulsions qui n'apparaissent qu'exclusivement durant le sommeil. Le diagnostic est d'autant plus difficile qu'on sait que ces mêmes patients ont souvent des antécédents personnels ou familiaux de parasomnie qui sont de l'ordre de 34% et 39%, respectivement. La présentation clinique est plus tardive en âge que les terreurs nocturnes. La neuroimagerie est souvent normale. Les convulsions sont souvent réfractaires aux thérapies et l'EEG même durant les convulsions peut être normal dans 20% des cas. L'étalon d'or pour poser le diagnostic demeure l'EEG vidéo précédé d'un polysomnogramme nocturne.^{18, 25}

5- Cluster headache :

Les migraines chez le nourrisson, qui est encore incapable de décrire ses symptômes, peuvent se présenter comme des réveils paroxystiques suivis d'agitation. Plusieurs éléments les rendent difficiles à distinguer des terreurs nocturnes. Comme les terreurs

nocturnes, les migraines se présentent aussi au premier tiers de la nuit. L'enfant est difficilement réveillable et se souvient peu de l'événement. Souvent ce sont la prédisposition génétique (obtenue à l'histoire familiale) et l'apparition des épisodes diurnes qui permettent de poser le bon diagnostic.²⁶

2.7 Épidémiologies des terreurs nocturnes :

La prévalence exacte des terreurs nocturnes est inconnue. Il existe beaucoup de discordances dans la littérature. Ceci est dû tant à la différence au niveau de l'âge des sujets qu'aux définitions mêmes des terreurs nocturnes utilisées dans les études publiées.^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33} D'une façon générale, la prévalence des terreurs nocturnes est élevée durant l'enfance : les enfants ont plus de sommeil lent profond que les adultes et cette différence dans l'architecture du sommeil peut prédisposer aux manifestations de cette pathologie durant l'enfance. Une étude récente rapporte une prévalence de 19,2% de terreurs nocturnes chez les enfants âgés entre 4 et 9 ans.³⁴ Une étude épidémiologique, effectuée rétrospectivement, sur les parasomnies a estimé que la prévalence des terreurs nocturnes chez les enfants âgés entre 3 et 10 ans est de 14,7%. D'une façon prospective, les auteurs ont ensuite trouvé une prévalence de 3,8% chez le groupe d'âge de 11 ans, 2,3% chez le groupe de 12 ans et 1,2% chez ceux de 13 ans.¹⁵

2.8 Évolution et traitement des terreurs nocturnes :

Étant donné que les parasomnies apparaissent tôt durant l'enfance et qu'il existe une transformation graduelle et une résolution progressive des symptômes vers la pré-adolescence, ceci suggère que le phénomène est probablement le résultat d'une immaturité cérébrale.

Actuellement, il n'existe pas de consensus clair indiquant quand traiter les parasomnies associées aux désordres du réveil. La grande majorité des enfants ont des symptômes peu fréquents (moins qu'un épisode par semaine) et n'ont aucune répercussion dans leur fonctionnement diurne. Le traitement débute donc avec une assurance parentale, des conseils pour une bonne hygiène du sommeil et la sécurité environnementale. Si l'enfant présente des épisodes de terreurs nocturnes avec un horaire caractéristique, des éveils cédulés 10 à 15 minutes avant l'épisode ont été rapportés comme pouvant diminuer l'occurrence des symptômes.^{35;36}

Dans des situations où la fréquence des symptômes est plus que quotidienne ou si les épisodes sont associés à des traumatismes, un traitement pharmacologique (benzodiazépine) de courte durée, associé au traitement comportemental est indiqué.¹⁸

L'utilisation du L-5hydroxytryptophan semble donner certains résultats positifs.²²

2.9 L'influence génétique dans le développement des différents troubles du sommeil en général :

Depuis des décennies, les études ont bien révélé que les troubles du sommeil tendent à être héréditaires. Historiquement, la présomption de la présence d'une composante génétique dans une pathologie vient principalement des études familiales. Dans ces études, les risques de la maladie chez la parenté du patient sont comparés aux risques de la population générale. Cependant, une augmentation du risque chez les membres d'une même famille ne veut pas nécessairement indiquer que la maladie ou le trait pathologique a une composante héréditaire. La pathologie en question peut découler de l'environnement familial. La stratification du risque par degré de parenté (ex : fratrie vs cousins) et les comparaisons avec d'autres membres de la famille sans lien de sanguinité habitant sous le même toit (ex : conjoints) permettent alors de distinguer les contributions génétiques et environnementales.³⁷

Les études de jumeaux sont connues comme étant essentielles pour évaluer l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans les affections complexes. Elles permettent de mieux estimer le partage du bagage génétique chez les individus étudiés. En fait, les études de jumeaux se basent sur la prémisse que les monozygotes (MZ) ont l'intégralité de leur génome en commun alors que les dizygotes (DZ) ne partagent, en moyenne, que 50% de leurs gènes, comme le font en général la fratrie. Théoriquement, selon la méthode d'étude classique des jumeaux, si une concordance (i.e. une similarité sur le phénotype étudié) chez la paire de jumeaux monozygotes est le double de celle de la paire de dizygotes, ceci suggère la présence d'influences génétiques sur le phénotype :

l'héritabilité (proportion de la variance génétique sur la variance totale). Quant aux discordances observées entre les jumeaux MZ, elles permettent d'estimer l'influence relative de l'environnement dans l'apparition du phénotype. Par ailleurs, comme on suppose que tous les jumeaux (DZ et MZ) partagent le même environnement, on estime que la part génétique dans le phénotype est responsable des différences de concordance observées entre les MZ et les DZ. Les modèles de génétique quantitative sur la décomposition des variances ont été développés en se basant sur la méthode d'étude classique des jumeaux. Ces méthodes d'études génétiques sont basées sur cinq concepts de base décrits par Neale et Cardon en 1992.³⁸ Ces cinq concepts de base sont :

1^{er} concept: L'assomption que l'environnement commun pour les paires de jumeaux MZ et DZ est similaire.

2^e concept : Chaque individu de la paire de jumeaux est aussi sous l'influence de l'environnement unique (non partagé) et des expériences individuelles de la vie. Ceci est complètement indépendant de la zygote.

3^e concept : Les trouvailles obtenues de la population de jumeaux sont généralisées à la population générale (i.e. singleton).

4^e concept: Les facteurs génétiques et environnementaux combinés créent les différences individuelles.

5^econcept : La ressemblance génotypique entre deux individus d'un couple (conjoints) est négligeable et ne diffère pas d'une façon significative d'un couple quelconque pris au hasard, formé d'une façon randomisée dans la population générale³⁹.

Ainsi la génétique quantitative décompose la variance phénotypique (V_p) en trois variances: A;C;E.

1- A= Effets génétiques additifs

2- C= Effets de l'environnement commun.

3- E= Le reste de l'environnement = environnement unique. Ceci inclut aussi les termes d'erreurs.

La variance phénotypique totale (V_p) est la sommation de ces trois variances :

$$V_p = A + C + E$$

Les variables A, C, E sont des variables non observées et non mesurées, alors que les variables mesurées ou observées sont : la zygote (MZ ou DZ) ou le phénotype.⁴⁰

Les études familiales et de jumeaux sont à la base de la génétique moléculaire. De bons modèles d'études génomiques faites donnent accès à plusieurs avenues intéressantes. Un des plus grands exemples de la recherche en génétique du sommeil en utilisant cette approche est probablement la découverte de niveau non détectable de l'hypocrétine/oxerine dans le liquide céphalorachidien de la majorité des patients narcoleptiques. Initialement, une mutation du gène codant pour le récepteur d'hypocrétine type 2 a été identifiée chez les canins souffrant de narcolepsie et la maladie semble être transmise selon un mode autosomal récessif. Malheureusement, cette trouvaille n'est pas reproductible chez l'humain. Ainsi, bien que la déficience en hypocrétine constitue le meilleur marqueur biologique de la narcolepsie, la cause

moléculaire demeure encore floue et les mutations des gènes codant pour l'hypocrétine sont exceptionnelles chez les patients souffrant de narcolepsie.⁴¹

L'apnée obstructive du sommeil est une autre pathologie dont la prévalence est élevée dans la population (environ 2% à 4% de la population américaine âgée entre 30 à 60ans).⁴² Son phénotype est large et complexe et elle est associée à d'autres conditions telles que l'obésité, l'anomalie crânio-faciale ainsi que la morbidité cardiovasculaire. Plusieurs études scientifiques ont été publiées concernant l'influence de la génétique dans ce syndrome. D'abord, il existe une agrégation familiale de certaines conditions associées à cette maladie : Guilleminault⁴³ a rapporté qu'il existe une agrégation familiale marquée chez les patients avec syndrome d'apnées obstructives du sommeil et atteinte de la croissance maxillo-mandibulaire. Étonnement, aucun patient sévèrement obèse n'a une agrégation familiale de syndrome d'apnées du sommeil. De plus, indépendamment de l'indice de la masse corporelle, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil a aussi des prédispositions raciales.⁴⁴ De la même façon, l'altération des réponses ventilatoires à l'hypoxémie et ou à l'hypercapnie peut aussi être partiellement attribuée à des facteurs génétiques.⁴⁵

2.10 L'influence génétique dans le développement des parasomnies et

spécifiquement des terreurs nocturnes :

Qu'en est-il de l'influence des facteurs génétiques dans le développement des parasomnies?

Le niveau et le type d'évidences varient énormément d'une parasomnie à l'autre. Les facteurs génétiques sont bien établis dans l'énurésie avec plusieurs linkages à des locus chromosomiques. Cependant leur fonction et leur rôle dans la pathophysiologie sont encore mal connus.^{46, 47, 48, 49}

En ce qui concerne les cauchemars, une contribution génétique à la maladie est encore incertaine. Une étude épidémiologique génétique sur le cauchemar, basée sur l'étude de population de jumeaux a indiqué que l'effet génétique peut être substantiel dans cette parasomnie. Effectivement, cette étude rétrospective estime qu'environ 44% de la variance phénotypique des cauchemars chez les enfants, et environ 37% de cette variance chez les adultes, est due à des effets génétiques.⁵⁰

Quant au somnambulisme, des études épidémiologiques familiales faites à partir de questionnaire ont supporté l'apport génétique dans la genèse de cette maladie.^{51, 52} Les modèles de transmission proposés incluent les modèles multifactoriels, le mode autosomal récessif avec pénétrance incomplète et le mode autosomal dominant avec pénétrance variable.

L'étude de Bakwin, chez 199 jumeaux dizygotes et 124 jumeaux monozygotes a démontré que les symptômes de somnambulisme sont six fois plus fréquents chez les monozygotes étudiés que chez les dizygotes.⁵³ Des modèles de transmission récessive avec pénétrance variable ont été suggérés dans une étude faite il y a presque 40 ans.⁵⁴ Récemment, les résultats d'une large étude rétrospective d'une cohorte de jumeaux finlandais ont bien supporté l'effet important de l'influence génétique dans cette parasomnie.⁵⁵ Des études de HLA ont démontré que l'antigène HLA DQB1* 501 est

présent chez 35% des patients avec somnambulisme comparé à 13% du groupe contrôle.⁵⁶

Le mécanisme exact du mode de transmission du bruxisme est, lui aussi, loin d'être connu. Il existe encore peu d'études génétiques sur le bruxisme : des publications chez les jumeaux a montré un haut taux de concordance chez les monozygotes, ce qui montre un rôle possible de l'effet génétique dans cette maladie.^{57,58}

Plus de trouvailles génétiques ont été rapportées dans le syndrome des jambes sans repos. Cette pathologie semble être secondaire à une anomalie de la fonction dopaminergique et une anomalie du métabolisme du fer au niveau cérébral.⁵⁹ Plusieurs études ont rapporté une incidence familiale plus prononcée dans cette maladie.^{60, 61} La prévalence et la portion des cas familiaux varient aussi largement d'une région géographique à l'autre. Étant donné l'association probable entre le syndrome des jambes sans repos et la dysfonction dopaminergique de l'organisme, une étude récente ont analysé huit gènes qui codent pour les récepteurs et les enzymes impliqués dans la transmission de la dopamine.⁶² L'étude chromosomique d'une large population de Canadiens Français a montré un locus de susceptibilité à l'intérieur de la région 14.71cM sur le chromosome 12q.⁶³ En se basant sur le mode de transmission autosomale dominante, un deuxième locus a été identifié sur le chromosome 14q chez une famille italienne souffrant de la maladie⁶⁴ ainsi que chez une famille canadienne.⁶⁵ Enfin, un troisième locus a été découvert récemment. En effet, Chen et collègues⁶⁶ ont identifié le chromosome 9p comme étant responsable de la transmission de cette pathologie chez deux familles

américaines porteuses. Une étude récente a rapporté des associations significatives entre le syndrome des jambes sans repos et le loci situant sur les chromosomes 2p, 6p et 15q.⁶⁷

Pour les terreurs nocturnes, à part quelques études rapportant des histoires familiales fortement positives chez la parenté (1^e au 3^e degré) des patients souffrant de terreurs nocturnes,^{68, 69} une seule étude faite chez les jumeaux a démontré qu'il existe une concordance plus prononcée chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.⁷⁰ Aucune étude de linkage génétique n'a encore été publiée sur ce sujet. Hallstrom a trouvé des histoires de terreurs nocturnes à travers trois générations suggérant un désordre transmis par mode autosomal dominant.⁶⁸ Kales et ses collègues ont rapporté que la prévalence de somnambulisme et de terreurs nocturnes est dix fois plus grande chez la parenté (1^{er} degré) des individus atteints. Les auteurs ont aussi calculé qu'un enfant né de parents souffrant tous les deux de terreurs nocturnes a un risque d'avoir la maladie augmenté de 60% par rapport à la population générale.⁵¹ Les études faites chez les paires de jumeaux apportent aussi des informations précieuses sur la contribution relative des facteurs génétiques et environnementaux. Trois études ont regardé spécifiquement la prévalence et la concordance des terreurs nocturnes chez les jumeaux, dont une étude faite uniquement en pédiatrie.^{71, 72, 73} Hublin et collègues ont remarqué chez la population gémellaire adulte finlandaise qu'il existe une plus grande corrélation polychorique chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes.⁷¹ Grâce à une étude rétrospective basée sur un questionnaire chez 881 paires de jumeaux adolescents japonais (monozygotes et dyzygotes), Ooki a trouvé que les terreurs nocturnes sont sous le contrôle génétique d'intensité modérée à forte. D'une façon importante, les terreurs nocturnes arrivent avec d'autres parasomnies comme le résultat

d'un effet génétique partagé.⁷² Finalement, dans un échantillon d'enfants âgés de 3 à 8 ans, Abe a rapporté qu'il existe un plus grand taux de concordance pour les terreurs nocturnes parmi les 47 paires de jumeaux monozygotes (7/47) que pour les paires de jumeaux dizygotes (0/14).⁷⁰

En conclusion, les études épidémiologiques génétiques indiquent que les facteurs génétiques jouent un rôle substantiel dans l'apparition des parasomnies. Il existe aussi un effet de partage de gènes possible dans la co-genèse de ces pathologies. Par ailleurs, la proportion estimée des effets génétiques pour les parasomnies varie considérablement entre différentes populations étudiées. Ceci souligne donc la contribution de la composante environnementale dans la manifestation de ces phénotypes.⁷³ Effectivement, la composante environnementale a été aussi évaluée dans l'apparition possible des différentes parasomnies.^{74, 75} Elle est définie comme comprenant tout ce qui n'est pas génétique i.e. : de la vie intra-utérine aux effets physiques, chimiques, ainsi que l'aspect social et comportemental.^{74, 38} Laberge et collègues ont trouvé des associations significatives entre un haut degré d'anxiété et les parasomnies primaires étudiées (terreurs nocturnes, somniloquie, syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, bruxisme, désordres rythmiques), mais pas pour le somnambulisme et l'énurésie.¹⁵

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES :

L'objectif général de ce mémoire était de déterminer la contribution des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans la manifestation des terreurs nocturnes d'une large cohorte de jeunes jumeaux suivis d'une façon prospective. L'étude permettra également de déterminer la prévalence des terreurs nocturnes à l'âge où elles se manifestent i.e. environ vers l'âge de 1,5 à 3 ans.

Une description détaillée de la méthodologie utilisée dans ce projet de recherche ainsi que les résultats obtenus se trouvent dans l'article présenté à la section suivante (Méthodologie et résultats)

4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS :

ARTICLE DE RECHERCHE

ARTICLE

**LES TERREURS NOCTURNES CHEZ L'ENFANT: ÉTUDE PROSPECTIVE CHEZ LES
JUMEAUX**

Nguyen BH,¹ Pérusse D,² Paquet J,¹ Petit D,¹ Boivin M,³ Tremblay RE,⁴

Montplaisir J,¹

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal/Université de Montréal,²
Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine/Université de Montréal
Groupe de Recherche en Inadaptation Psychosociale,³
École de psychologie, Université Laval

⁴Groupe de Recherche en Inadaptation Psychosociale, Université de Montréal
Québec, Canada

Pediatrics: sous presse

Sleep terrors in children: A prospective study of twins

Nguyen B H,¹ Pérusse D,² Paquet J,¹ Petit D,¹ Boivin M,³ Tremblay R E,⁴ Montplaisir J,¹

¹ Sleep Disorders Center, Sacré-Cœur Hospital /University of Montreal,

² Research Center, Sainte-Justine Hospital/University of Montreal

³ Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment,
Laval University

⁴ Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment, University of Montreal
Quebec, Canada

(Title: 55 characters including spaces; Abstract: 284 words; Text: 2087 words)

(References: 24; Tables: 2; Figure: 0)

Pediatrics: in press

Running head: Sleep terrors in twins

Financial Disclosure Statement: None of the authors has any potential or actual conflict of interest relevant to the topic discussed in the present manuscript.

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Sleep Disorders Center
Sacre-Coeur Hospital
5400 Gouin blvd. West
Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: jy.montplaisir@umontreal.ca

List of abbreviations:

A: additive genetic
AIC: Akaike information criterion
C: shared environmental
DZ: dizygotic
E: non-shared environmental
MZ: monozygotic
SAS: Statistical Analysis System
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ABSTRACT:

Background: There is growing evidence that genetic factors are involved in the occurrence of sleep terrors. Twin studies provide invaluable information regarding genetic and environmental factors that can affect the manifestation of the disease. However, most previous twin studies on sleep terrors have been done retrospectively or with a sample that was too small to yield conclusive results. **Objective:** The aim of this large prospective study was to clarify the genetic and environmental contributions to sleep terrors in childhood.

Subjects and Methods: In all, 390 pairs of monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins were recruited at birth for a longitudinal study. The prevalence and frequency of sleep terrors were assessed at 18 and 30 months of age with a questionnaire administered to the biologic mother of the twins. Zygosity was determined by a questionnaire and genotyping. The prevalence and polychoric correlation for each type of twins were calculated. Structural-equation modeling was used to determine the proportion of variance attributable to additive genetic, shared and non-shared environmental factors.

Results: The prevalence of sleep terrors was 36.9% at 18 months and 19.7% at 30 months. 49% of affected children were boys and 51% were girls. At 18 months, the polychoric correlations were 0.63 for MZ and 0.36 for the DZ twins. They were 0, 68 (MZ) and 0, 24 (DZ) at 30 months. Our model fitting analysis showed that sleep terrors were explained by a two-component model at 18 months (43.7% additive genetic effects and 56.3% non-shared environment) and at 30 months (41.5% additive genetic effects and 58.5% non-shared environment).

Conclusions: These results strongly support the heritability of sleep terrors. There also seems to be continuity in genetic effects with the persistence of sleep terror symptoms.

Keywords: Sleep terrors, pediatrics, genetics, twins, epidemiology

Introduction

Sleep terrors [also referred to as night terrors, pavor nocturnus (in children), and incubus attacks (in adults)] are a common childhood parasomnia. They represent the most dramatic disorder of arousal.¹ The onset of sleep terrors is abrupt and frightening, as in sudden arousal with screams. Sleep terrors are associated with intense autonomic discharge: tachycardia, tachypnea, flushing, diaphoresis, and mydriasis. The universal feature of this disorder is inconsolability.¹ During these events, children appear confused and disoriented. Any attempt to awaken them may increase their agitation and prolong their episode. These events are brief and cease rather abruptly, and the child returns to a deep sleep and is amnesic about the episode. These events usually occur within 2 hours of sleep onset and are a result of a partial arousal from deep slow-wave sleep.

Diagnosis is based on the identification of these symptoms and exclusion of organic pathologies. The exact prevalence of sleep terrors is unknown. There are major discrepancies in the literature (due to different sampling methods, sample age and definitions of sleep terrors).²⁻⁸ A recent study reported an overall prevalence of 19.2% for children between 4 and 9 years of age.⁹ In a population-based study of parasomnias in children, the overall prevalence of sleep terrors between the ages of 3 and 10 years (measured retrospectively) was estimated at 14.7% for children.¹⁰ Prevalence was estimated prospectively thereafter to be 3.8% at 11 years, 2.3% at 12 years and 1.2% at 13 years.¹⁰ The peak of prevalence occurs during childhood and the resolution of sleep terrors is typically before adolescence. However, few studies if any, have studied prospectively the prevalence of sleep terrors in very early childhood.

Precipitating factors of sleep terrors are physical stress such as fever, nocturnal asthma, gastroesophageal reflux, sleep deprivation, and central nervous system medications.^{11, 13} There is, however, growing

evidence that genetic factors are involved in the occurrence of sleep terrors. Familial aggregation is found¹⁴⁻¹⁵ and these studies suggest an autosomal dominant mode of inheritance. Kales and colleagues reported that the prevalence of sleepwalking and sleep terrors was approximately 10 times greater in first-degree relatives of affected patients than in the general population.¹⁵ Twins studies can provide invaluable information regarding the relative contribution of genetic and environmental factors. Three studies have looked specifically at the prevalence and concordance of sleep terrors in twins and only one studied children directly. Hublin and colleagues conducted a retrospective study using a adult Finnish twin population and reported a higher polychoric correlation for childhood sleep terrors in MZ twins (males: 0.38; females: 0.35) than in DZ twins (males: 0.17; females: 0.18).¹⁶ In a retrospective study on 881 pairs of junior high school Japanese MZ and DZ twins, results showed a moderate to strong contribution of genetic factors for sleep talking, sleepwalking and sleep terrors.¹⁷ Finally, a higher concordance rate was found for sleep terrors among 47 pairs of MZ twins than for 14 pairs of DZ twins (15% vs 0%; $p=0.05$) in a sample of 3 to 8 year-old children.¹⁸

The objective of the present study was to determine the relative contribution of genetic and environmental factors to the manifestation of sleep terrors in a large cohort of preschool twins followed prospectively. This study will also allow determining the prevalence of sleep terrors at the age at which they are more likely to emerge, i.e. around 1.5 to 3 years.

Subjects and Methods

Subjects

Subjects for this study were monozygotic and dizygotic twins born between November 1995 and July 1998 in Montreal, Canada. These participants were part of an ongoing longitudinal study, the Quebec Newborn Twin Study. The descriptive statistics on prevalence were based on 887 twins at 18 months and 796 twins at 30 months. Our genetic-environment model fitting analyses were based on results obtained from 161 pairs of MZ and 229 pairs of DZ twins at 18 months of age, and 140 pairs of MZ and 207 pairs of DZ twins at 30 months of age (pairs for whom we had no missing data on the main variable). For same sex twin pairs, zygosity was evaluated at 5 and 18 months of age using a physical resemblance questionnaire and genotyping of 8 to 10 highly polymorphic genetic markers.¹⁹ Eighty-four percent of the families were of European descent, 3% of African descent, 2% of Asian descent, 2% were Native North Americans, and the remaining families (9%) did not provide ethnic information. 49% of subjects are boys. All twin pairs were reared together.

Before participating in the study, all families had received detailed information by mail on the aims and procedures of the research program and had signed a consent form. The study was approved by the ethics committee of the Sacre-Coeur Hospital of Montreal (affiliated with the University of Montreal). This research was conducted in accordance with the ethical standards of International Conference on Harmonisation and with the Helsinki Declaration.

Measures

The sleep portion of the Quebec Newborn Twin Study contained 18 sleep-related questions. Sleep terrors were assessed by asking the biologic mother to determine the frequency of sleep terrors experienced by the twins prospectively at 18 and 30 months of age: "Does your child have sleep terrors (this means sudden arousal with screams, sometimes with confusion and sweating). Please circle one of the following answers: 1-Never, 2-Sometimes, 3-Often, or 4-Always."

Statistical Analyses

The prevalence of sleep terrors was first calculated at 18 and 30 months of age. The categories "often" and "always" were combined together as "often-always" for statistical reporting (see Table 1). Age and gender effects were assessed with χ^2 tests. Then, the correlation in disorder tendency between the two members of each type of twin pairs (MZ and DZ) was computed using the SAS 9.1 program (SPSS Inc, Chicago, IL) and represents the polychoric correlation. The polychoric correlation estimates the bivariate normal distribution that most closely approximates the cell probabilities from a contingency table.²⁰⁻²² Finally, a structural equation modeling using a maximum likelihood fit function applied to the twin variance-covariance matrices was performed to obtain a formal estimation of the genetic and environmental parameters.^{21, 22} Under the current design of twins reared together, it is possible to model three different parameters: an additive genetic component (A), shared or common environmental components (family, living conditions, physical environment) (C) and non-shared (or unique to a single twin) environmental components (hospitalization, illness, etc.) (E) that could explain the variation in the tendency to express the disorder (phenotypic variance). One can thus test different models that represent different combinations of factors (ACE, AE, CE and E). In the first series of analyses, such univariate estimates of variance decomposition were calculated using the Mx statistical package.^{22, 23} To determine

the best-fitting and most parsimonious model given the pattern of inter-correlations observed within twin pairs, the model fit was assessed based on χ^2 statistics and the Akaike information criterion (AIC).^{21, 22} The AIC was based on likelihood and not on χ^2 statistics. The lowest AIC value indicates the best combination of model fitting and parsimony.

Results

The prevalence of sleep terrors (i.e. the mother responded as either sometimes, often, or always) was 36.9% at 18 months of age, and 19.7% at 30 months of age. The number and percentage of children in each frequency of occurrence category are reported in Table 1 for both 18 and 30 months. There was a significant age effect ($\chi^2 = 60.2$, $p < 0.0001$) on the reported prevalence of sleep terrors; this parasomnia was almost twice as frequent at 18 months as at 30 months. Among the 140 cases that presented sleep terrors at 30 months (and for whom the data were available for 18 months), 52 (37.1%) were new cases and 88 (62.9%) were persistent cases. However, no gender difference was found at either 18 ($\chi^2 = 0.07$, $p = 0.80$) or 30 ($\chi^2 = 2.51$, $p = 0.11$) months of age.

The polychoric correlation was 0.63 for the MZ and 0.36 for the DZ twins at 18 months of age. At 30 months of age, the polychoric correlation was 0.68 for the MZ and 0.24 for the DZ twins. Results for the model fitting analysis are shown in Table 2. Sleep terrors were best explained by a two-component model (AE). At 18 months, genetics accounted for 43.7% and non-shared environment accounted for 56.3% of the phenotypic variance. At 30 months, genetics and non-shared environment similarly accounted for 41.5% and 58.5% of the variance, respectively.

Discussion

To our knowledge, this is the largest prospective twin cohort (390 pairs of twins) ever studied on the genetic-environmental etiology of sleep terrors. In addition, no study on twins has ever reported the prevalence of sleep terrors so early in life. The prevalence of sleep terrors is high in infants (36.9% at 18 months) but decreases to 19.7% by age 30 months. Our prevalence at 30 months is similar to the prevalence found in a smaller sample of twins aged 3 to 8 years (19.1%).¹⁸ It is also quite similar to that of a recent study,²⁴ which found a prevalence of 19.9% in a population of 2.5-year old single-birth children also from the province of Quebec, Canada. Thus, the twin population do not show a different prevalence of sleep terrors than do single-birth children.

The results of the present study also confirm that sleep terrors are a partially hereditary parasomnia. Genetic factors play an important role in the manifestation of sleep terrors at a very young age. Of the total phenotypic variance in sleep terrors, the proportions due to genetic influences were over 40% for both 18- and 30-month old twins. The polychoric correlations found for our cohort are higher than those published by Hublin and colleagues¹⁶ (MZ male: 0.38 and female: 0.35; DZ male: 0.17 and female: 0.18). However the latter was a retrospective study and information bias may have accounted for the difference in the polychoric correlations observed. In addition, the childhood period in that study covers up to about 15 years of age whereas the present results are for preschool children. The present polychoric correlations were also higher than those found in the study by Abe and colleagues.¹⁸ Again, the children in the latter study were older than those of the present study and the results were based on small samples of MZ and DZ twins. Based on heritability, the present study suggests there also seems to be continuity in genetic effects with the persistence of sleep terrors symptoms (to at least to the age of 30 months).

The role of non-shared environmental factors was also significant in our study (over 55% of the variance) although this percentage also includes measurement error. In our cohort of twins, all pairs were reared together, thus they mostly shared the same post-natal environment. One of the twins may still have undergone a prolonged hospitalization, may have had a concomitant disease, received medication, have been a poorer sleeper or have been of smaller birth-weight than the other twin (non-shared environment). It must be kept in mind that the way an individual reacts to a given common environmental event (both twins may have been hospitalized, for example) may also be a factor in the equation of why one twin only would develop sleep terrors and not the other. To that effect, Laberge et al¹⁰ found an association between anxiety and the occurrence of sleep terrors.

Limitations and conclusions

This study has some limitations. Our data were obtained from parental reports and children with a history of sleep terrors did not have objective sleep laboratory evaluations to validate their diagnoses. Although our questionnaire contained an operational definition for sleep terrors, it is nevertheless possible that some parents mistook nightmares for sleep terrors, and vice versa. It is also possible that some sudden awakenings with crying have been mistaken for sleep terrors. Sudden arousal with confusion (but no screams) could be a confusional arousal, thus inflating the prevalence estimate for sleep terrors. The results should thus be interpreted with caution and the prevalence of sleep terrors in early childhood should be reconfirmed in large prospective studies.

Despite these limitations, the large sample size allowed the testing of models assessing the role of genetic and environmental factors. Our results show that there is a substantial effect due to genetics factors in sleep terrors. The findings also demonstrate that half of the children experiencing sleep terrors at the age

of 18 months will not experience this problem at 30 months, although the gene-environment etiology was found to be essentially the same at both times. To date, no specific genes have been identified for sleep terrors. Further studies are needed. However, this large prospective twin study is the first step toward identifying susceptibility genes for sleep terrors.

References

1-Mahowald M: Parasomnia.NREM Sleep-Arousal Parasomnias. In Kryger M, Roth T, Dement WC: Principles and Practices of Sleep Medicine, 4th ed, Philadelphia, PA. Elsevier, 2005, p.891

2-Klackenberg G. Somnambulism in childhood- prevalence, courses and behavioral correlations. Acta Paediatr. 1982; 71:495-499

3-Vela-Bueno A, Bixler EO, Dobladez- Blanco B, Rubio ME, Mattison RE, Kales A. Prevalence of night terrors and nightmares in elementary school children: a pilot study. Res Commun Psychol Psychaitry Behav. 1985;10:177-188

4-Kahn A, Van de Merckt C, Rebuffat E, et al. Sleep problems in healthy preadolescents. Pediatrics. 1989; 84:542-546

5-Simonds JF, Parraga H. Prevalence of sleep disorders and sleep behaviors in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1982; 21:383-388

6-Fisher BE, Pauly C, McGuire K. Children's Sleep Behavior Scale: normative data on 870 children in grades 1 to 6. Percept Mot Skills. 1989; 68:227-236

7-Dollinger SJ. On the varieties of childhood sleep disturbance. *J Clin Child Psychol.* 1982;1:107-115

8-Anders TF, Eiben LA. Pediatric sleep disorders: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36:9–20

9- Shang CY, Gau SS, Song WT. Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavior problems. *J Sleep Res.* 2006; 15: 63-73

10-Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics.* 2000; 106:67-74

11-Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Chamberlin K, Martin ED. Sleepwalking and night terrors related to febrile illness. *Am J Psychiatry.* 1979;136:1214-1215

12-Owens JA, Millman RP, Spirito A. Sleep terrors in a 5 year old girl. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153:309-312

13-Brown LW. Sleep and epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1996;5:701-714

14-Hällström T. Night terrors in adults through three generations. *Acta Psychiatr Scand.* 1972;48:350-352

15-Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatr.* 1980; 137:111-118

16-Hublin C, Kaprio J, Koskenvuo M. Limits of self report in assessing sleep terrors in a population survey. *Sleep.* 1999; 22:89-93

17-Ooki S. Statistical genetic analysis of some problem behaviors during sleep in childhood—estimation of genetic and environmental factors influencing multiple health phenomena simultaneously. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 2000; 55:489-499

18-Abe K, Oda N, Ckenaga K, Yamada T. Twin study on night terrors, fear and some physiological and behavioral characteristics in childhood. *Psychiatr Genet.* 1993; 3:39-43

19- Forget-Dubois N, Pérusse D, Turecki G, Rouleau GA, Tremblay RE, Boivin M. Diagnosing zygosity in infant twins: Parent report, DNA analysis, and chorionicity. *Twin Res.* 2003; 6:479-485

20-Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Nightmares: Familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. *Am J Med Genet.* 1999; 88:329-336

21-Brendgen M, Dionne G, Girard A, Boivin M, Vitaro F, Pérusse D. Examining genetic and environmental effects on social aggression : a study of 6 years old twins. *Child Dev.* 2005; 76:930-946

22-Neale MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families.* Kluwer Academics, Dordrecht. 1992.

23- Neale MC, Boker SM, Xie G, Maes HH (2003). *Mx: Statistical Modeling.* VCU Box 900126, Richmond, VA 23298: Department of Psychiatry. 6th Edition.

24-Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics.* 2007; 119:e1016-1025

Table 1. Frequency of Sleep Terrors according to Gender and Age

Age	Never	Sometimes	Often-Always
18 months (N=887)	560 (63.1%)	314 (35.4%)	13 (1.5%)
30 months (N=796)	639 (80.3%)	146 (18.3%)	11 (1.4%)

Table 2. Model fitting results for analysis of liability to sleep terrors among twin pairs for 18 and 30 months.

	Model	χ^2	df	AIC	p-value	a^2	c^2	e^2
18 months	ACE	5.7	2	1152.3	0.06	35.59	6.93	57.47
	AE	6.0	3	1150.6	0.11	43.66	-	56.34
	CE	10.0	3	1154.6	0.02	-	32.57	67.43
	E	53.7	4	1196.2	< 0.001	-	-	100
30 months	ACE	4.6	2	835.6	0.10	41.51	0.00	58.49
	AE	4.6	3	833.6	0.20	41.51	-	58.49
	CE	16.1	3	845.2	<0.001	-	24.53	75.47
	E	37.7	4	864.7	<0.001	-	-	100

AIC = Akaike information criterion

a^2 = variance due to additive genetic influence (heritability)

c^2 = variance due to common environment

e^2 = variance due to unique environment

ACE model= the phenotype is due to genetic influence, common environment and unique environment

AE model = the phenotype is due to both genetic influence and unique environment

CE model = the phenotype is due to both common environment and unique environment (no genetic influence)

E model = the phenotype is due to the unique environment only

5. DISCUSSION

Bien que récemment, les désordres du sommeil chez l'enfant aient reçu plus d'attention de la part du monde scientifique, les influences génétiques et environnementales dans la pathogénèse de ces maladies demeurent encore mal connues. Tout phénotype (i.e. toute caractéristique observable d'un organisme) est le résultat d'une interaction de l'expression du bagage génétique et de l'environnement de l'individu.⁴⁰ Grâce au développement des projets génomiques humains, la recherche a mis beaucoup d'emphase sur l'investigation des causes génétiques des pathologies cliniques au cours des dernières décennies. L'épidémiologie génétique est l'étude des étiologies, de la distribution et du contrôle d'une maladie dans différentes populations. Ainsi, le premier but de l'épidémiologie génétique est la résolution de l'architecture génétique d'un phénotype ou d'une manifestation clinique d'une pathologie : ceci consiste à évaluer l'influence de la composante génétique dans la genèse de la pathologie en question ainsi que le rôle joué par d'autres facteurs (principalement environnementaux).⁷³

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les contributions génétiques et environnementales dans la manifestation des terreurs nocturnes chez le nourrisson.

À notre connaissance, cette étude est la plus grande étude prospective de cohorte de jumeaux (390 paires de jumeaux) jamais publiée, évaluant la contribution des facteurs génétiques et environnementaux dans la manifestation des terreurs nocturnes. En plus, aucune étude antérieure faite chez les jumeaux n'a rapporté une prévalence des terreurs nocturnes chez des enfants aussi jeunes. Les terreurs nocturnes ont une haute prévalence chez les très jeunes enfants (36,9% à 18 mois). Cependant, cette prévalence diminue de moitié vers l'âge de 30 mois (19,7%). Des études antérieures ont rapporté des prévalences de terreurs nocturnes variant de 3% à 9% chez l'enfant

mais il s'agit dans la plupart des cas d'études rétrospectives qui risquent d'être faussées par le biais d'information (biais de mémoire).^{71, 75}

Une étude récente faite dans une population d'enfants (non issus de grossesse gémellaire) âgés de 2,5 ans de la province de Québec, Canada avait pour but de déterminer la prévalence de dyssomnies et de parasomnies chez le très jeune enfant. Les auteurs de l'étude ont rapporté une prévalence de terreurs nocturnes de 19,9%, c'est-à-dire une valeur similaire à celle trouvée, au cours de la présente étude, chez les enfants du même âge.¹⁷ Ces résultats démontrent que les enfants nés de grossesse gémellaire n'auraient pas une prévalence de terreurs nocturnes différente de celle d'enfants nés de grossesse simple.

Quant à la corrélation polychorique, à l'âge de 18 mois, elle est de 0,63 chez les jumeaux monozygotes et 0,36 chez les jumeaux dizygotes. À l'âge de 30 mois, cette corrélation est de 0,68 chez les monozygotes et de 0,24 chez les dizygotes.

Ces corrélations sont plus élevées que celles publiées par Hublin et collègues (Garçons monozygotes : 0,38. Filles monozygotes : 0,35. Garçons dizygotes : 0,17. Filles dizygotes : 0,18). Cependant, l'étude publiée par Hublin et collègues est rétrospective et les biais d'information peuvent contribuer aux différences des corrélations polychoriques observées.⁷¹

La proportion de la variance phénotypique totale des terreurs nocturnes due aux influences génétiques est plus que 40% pour les jumeaux âgés de 18 et de 30 mois. Ceci démontre que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la manifestation des terreurs nocturnes chez les enfants de très jeune âge.

Basée sur l'héritabilité, cette étude suggère également que la prédisposition génétique soit associée avec la persistance des symptômes des terreurs nocturnes (au moins jusqu'à l'âge de 30 mois)

5.1 Rôle de l'environnement :

Selon la définition médicale stricte, les influences des facteurs environnementaux sur la manifestation d'une maladie incluent tous les éléments qui affectent l'organisme après la conception. Ceci décrit bien la dichotomie classique entre ce qui est "nature " et "nurture". Ainsi, les facteurs environnementaux comprennent tous les éléments non génétiques, de l'environnement intra-utérin, des effets physiques et chimiques ainsi que les aspects comportementaux et sociaux.⁷⁶ Ces facteurs environnementaux sont souvent étudiés globalement et ensuite divisés en facteurs environnementaux communs ou partagés par les deux membres de la paire de jumeaux ou encore en facteurs environnementaux uniques ou non partagés par les jumeaux.

Le rôle des facteurs environnementaux non partagés est significatif dans cette étude. L'environnement non partagé comprend toutes les influences à court ou à long terme qui font une différence chez un jumeau et non chez l'autre jumeau. Dans cette présente étude, le rôle des facteurs environnementaux non partagés représente plus de 55% de la variance, bien que ce pourcentage inclue les mesures d'erreur.

Par ailleurs, nous ne pouvons complètement exclure la possibilité que les effets environnementaux ne peuvent être modifiés par la différence génétique, c'est-à-dire, tout ce qui est influencé par l'interaction "génotype x environnement". Ces interactions pourraient être confondues avec les effets de l'environnement partagé dans les données chez les jumeaux.⁷⁷

Pour ce qui est de l'environnement prénatal, nous savons bien que les jumeaux dizygotes sont tous dichorioniques; ils ont chacun leur propre enveloppe placentaire tout en partageant un milieu utérin identique. Chez les monozygotes, les données montrent qu'en général 2/3 des

jumeaux monozygotiques sont dichorioniques alors que le tiers restant est monochorionique. Donc pour évaluer l'environnement partagé en prénatal la chorionicité est prise en compte. Plusieurs études ont déjà évalué l'influence de l'environnement partagé en prénatal chez les jumeaux monozygotes, spécifiquement la chorionicité, sur l'expression de différents phénotypes (distribution des tissus adipeux à l'âge adulte, la taille, le poids et l'indice de la masse corporelle, la tension artérielle, le comportement prosocial chez les jumeaux). Ces données ont bien montré que le type de chorion n'a pas d'influence significative dans l'expression phénotypique chez les jumeaux monozygotes.^{78, 79, 80,81}

Dans la population spécifique étudiée par notre projet, (cohorte de jumeaux nouveau-nés du Québec), les données n'ont également démontré aucun effet de la variance du chorion. Ainsi l'environnement prénatal est supposé d'être identique quelque soit la zygote.^{40,82}

Quant à l'environnement post natal, dans notre cohorte, tous les jumeaux sont élevés ensemble. Ainsi, ils partagent le même environnement post-natal. Il a été suggéré aussi que les jumeaux monozygotes ont tendance à avoir une meilleure corrélation environnementale que les dizygotes. Étant donné que les monozygotes sont génétiquement identiques, leurs comportements sont aussi identiques et, par conséquent, ceci crée des environnements similaires. Pour la plupart des traits ou des pathologies, surtout pour les conditions psychiatriques, cette assomption des environnements égaux est vraie.^{83, 84,85}

Cependant, pour les pathologies organiques, certains facteurs peuvent entraîner la discordance dans la manifestation des maladies chez les jumeaux. Un des deux jumeaux peut subir une hospitalisation prolongée, peut avoir une maladie concomitante, peut recevoir des médicaments, peut être un plus mauvais dormeur ou peut avoir un plus petit poids de naissance que l'autre

jumeau (environnement non-partagé ou unique). Il faut se rappeler également que la façon dont un individu réagit à un évènement environnemental commun peut aussi être un facteur dans ce qu'on appelle l'environnement unique. Ceci pourrait expliquer le développement des terreurs nocturnes chez un des deux jumeaux et non chez l'autre. À cet effet, Laberge et collègues ont trouvé une association entre l'anxiété et l'occurrence des terreurs nocturnes.¹⁵

5.2 Limites de l'étude :

Les études de jumeaux sont souvent critiquées sur plusieurs points et les trouvailles de cette étude doivent être examinées dans ce sens :

1) D'abord, il a été suggéré que les études de jumeaux sous-estiment la contribution de l'environnement partagé car cette composante est estimée comme variance résiduelle, après que l'héritabilité (i.e. variance génétique) soit prise en considération. Aussi, il est possible que les interactions gène-environnement (I.e. GxE interactions; G-E correlations) soit déjà incluses dans la variance environnementale. Ces interactions GxE pourraient être confondues avec les effets de l'environnement partagé chez les jumeaux.⁷⁷ Ceci veut dire que dans les modèles traditionnels d'étude de jumeaux, les estimations de l'influence des facteurs environnementaux sont obtenues en adoptant la méthode d'assomption additive. On calcule les effets environnementaux en soustrayant les effets génétiques de la totale variance de 100%. Ainsi cette variance environnementale obtenue n'est pas le résultat des mesures directes. Les études faites dans le passé essayant de rectifier ce problème, n'ont pu réussir à clarifier la vraie contribution relative de l'environnement en fonction de l'hérédité.^{86, 87, 88} Par conséquent, ce modèle ne permet que d'estimer les principales influences génétiques et environnementales, ignorant la possibilité que les différentes prédispositions génétiques font que les individus peuvent répondre différemment face à la même condition environnementale.

2) Ensuite, les jumeaux de la même famille sont souvent vus et évalués dans le même contexte et par le même évaluateur. Ceci est susceptible de causer une inflation exagérée de similarité chez les jumeaux qui peut mener à un biais de l'évaluation. Ce problème pourrait être plus prononcé chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ étant donné leur similarité aux yeux des parents.

Cependant, dans cette étude, le fait d'avoir un parent qui nous rapporte des données, nous permet quand même d'avoir une évaluation longitudinale plutôt que d'avoir une évaluation ponctuelle faite par quelqu'un qui connaît peu ou pas les jumeaux. En plus, le protocole de l'étude exigeait que la mère évalue les jumeaux à une semaine d'intervalle l'un par rapport à l'autre de façon à éviter le plus possible que celle-ci donne les mêmes réponses de façon systématique lors de la complétion du questionnaire.

3) Les résultats de l'étude sont basés sur les réponses à un questionnaire et non sur une évaluation objective par l'enregistrement de vidéo-polysomnogramme au laboratoire des troubles du sommeil. Selon Hublin et collègues, ce genre de modèle d'étude ne donne pas de résultats fiables si le trait ou la pathologie est peu commune ou moins bien connue. Pour la somniloquie, le somnambulisme, le bruxisme et les cauchemars qui sont plus communs et connus par la population générale, les données obtenues par questionnaires risquent moins de contenir d'erreurs d'interprétation par méconnaissance de la pathologie chez les rapporteurs.^{89, 71}

4) Par ailleurs, les données obtenues au cours de cette étude ne donnent aucune indication sur la nature des éléments génétiques et environnementaux en cause. Ainsi, nous pouvons aussi questionner sur la pertinence même de cette approche par "modeling" basée sur le modèle multifactoriel. Cette approche pourrait être considérée comme théorique pour le moment. Le fait qu'une bonne portion des paires de jumeaux atteints soit discordante pour les terreurs nocturnes souligne l'importance des effets de facteurs non génétiques probablement encore inconnus.⁷³

5) La proportion estimée des effets génétiques dans la population spécifique peut, en principe, varier entre différentes populations. Ceci souligne aussi le fait que dans les pathologies complexes, l'action des gènes responsables de la pathologie étudiée pourrait se manifester à

travers plusieurs phénotypes intermédiaires. Ces phénotypes intermédiaires peuvent à leurs tours être modifiés par plusieurs facteurs environnementaux.

Par conséquent, afin d'identifier les gènes responsables des terreurs nocturnes, il faudra donc des études incluant de très grands échantillons de population, spécifiquement homogènes le plus possible au point de vue génétique et culturel.

6. CONCLUSION:

L'information génétique est utile si elle donne de l'information additionnelle sur l'étiologie, le diagnostic, ou le pronostic comparé aux connaissances actuelles. Pour plusieurs maladies, ceci voudra dire une meilleure intégration de l'information génétique dans la pratique clinique et dans les programmes de la santé publique. Ceci est déjà le cas dans certains domaines médicaux.

D'un autre côté, étant donné que les facteurs environnementaux et génétiques sont tous les deux impliqués dans les pathologies complexes, les causes environnementales et les interactions gène-environnement doivent être évaluées avec attention. Ainsi, si l'interaction gène-environnement est importante, le rôle des facteurs génétiques dans la genèse des terreurs nocturnes pourrait encore être plus grand que ce que nous avons trouvé. Le rôle joué par des facteurs non génétiques encore inconnus sera intéressant à élucider.

Les résultats de cette étude contribuent à accroître nos connaissances sur l'étiologie des manifestations des terreurs nocturnes chez l'enfant. Nous espérons que ces résultats vont servir de substrats pour d'autres projets de recherche sur le sujet dans le futur.

7. RÉFÉRENCES :

- 1) Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, 4th edition. Philadelphia, WB. Saunders Company, 2005 : p. 13-24.
- 2) Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publication No. 204 US Gouvernement Printing Office; 1968.
- 3) Mindell J A, Owens J A. Biology of sleep. In: Mindell JA, Owens JA, editors. A clinical guide to pediatric sleep. Diagnosis and management of sleep problems. 1st edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003 : p. 11-22.
- 4) Hirshkowitz M. Normal human sleep: An overview. The Medical Clinics of North America 2004; 88:554-565.
- 5) Dement W, Kleitman N: The Relation of eye movement during sleep to dream activity: An objective method for study of dreaming. J Exp Psychol 1957; 53:339-346.
- 6) Samson-Dollfus D. L'électroencéphalogramme du prématuré jusqu'à l'âge de trois mois et du nouveau-né à terme. Foulon, Paris : Thèse Med;1955.
- 7) Anders T, Emde R, Parmelee A, editors. A manual of standardized terminology, techniques, and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. UCLA Brain Information Service, NINDS Neurological Information Network; 1971.
- 8) de Weerd AW, van den Bossche RA. The development of sleep during the first months of life. Sleep Med Rev 2003; 7:279-291.
- 9) Kahm A, Dan B, Groswasser J, Franco P, Sottiaux M. Normal Sleep architecture in infants and children. J Clin Neurophysiol 1996; 13:184-197.

- 10) Scher MS. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med* 2008; 9:615-636.
- 11) Van der Knaap MS, Valk J MR. Imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. *Neuroradiology* 1990; 31:459–470.
- 12) Louis J, Cannard C, Bastuji H, Challamel M.J. Sleep ontogenesis revisited: a longitudinal 24h home polygraphic study on 15 normal infants during the first two years of life. *Sleep* 1997; 20:323–333.
- 13) American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 14) Mahowald Mark W. Bornemann Cramer M.: NREM sleep arousal parasomnias; Parasomnias; In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*, 4th edition. Philadelphia, WB. Saunders Company, 2005: p. 889-896.
- 15) Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000; 106:67-74.
- 16) Mahowald MW, Ettinger M G. Things that go bump in the night: The parasomnias revisited. *Journal of clinical neurophysiology* 1990; 7:119-143.
- 17) Petit D, Touchette E, Tremblay R, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics* 2007; 119:1016-1025.
- 18) Sheldon HS: Parasomnias in childhood. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:69-88.
- 19) Cavanaugh K and Friedman NR. Disorders of arousal and sleep-related movement disorders. In T. Lee Chiong, *Sleep: A comprehensive handbook*, 2006: p. 425-428.
- 20) Malow BA. Paroxysmal events in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19:522-534.

- 21) Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin R. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003; 111:17-25.
- 22) Mason T B, Pack A. Sleep terrors in childhood. *J Pediatr* 2005; 147:388-392.
- 23) Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? *Science* 1968; 159:1070-1078.
- 24) Craske M G, Tsao J. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9:173-184.
- 25) Ryvlin P, Rheims S, Risse G. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:83-86.
- 26) Isik U, D'Cruz OF. Cluster headaches simulating parasomnias. *Pediatr Neurol* 2002; 27:227-229.
- 27) Klackenberg G. Somnambulism in childhood- prevalence, courses and behavioral correlations. *Acta Paediatr* 1982; 71:495-499.
- 28) Vela-Bueno A, Bixler EO, Dobladez- Blanco B, Rubio ME, Mattison RE, Kales A. Prevalence of night terrors and nightmares in elementary school children: a pilot study. *Res Commun Psychol Psychaitry Behav* 1985; 10:177-188.
- 29) Kahn A, Van de Merckt C, Rebuffat E, et al. Sleep problems in healthy preadolescents. *Pediatrics* 1989; 84:542-546.
- 30) Simonds JF, Parraga H. Prevalence of sleep disorders and sleep behaviors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982; 21:383-388.
- 31) Fisher BE, Pauly C, McGuire K. Children's Sleep Behavior Scale: normative data on 870 children in grades 1 to 6. *Percept Mot Skills* 1989; 68:227-236.

- 32) Dollinger SJ. On the varieties of childhood sleep disturbance. *J Clin Child Psychol* 1982; 1:107-115.
- 33) Anders TF, Eiben LA. Pediatric sleep disorders: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:9–20.
- 34) Shang CY, Gau SS, Song WT. Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavior problems. *J Sleep Res* 2006; 15:63-73.
- 35) Lask B. Novel and non-toxic treatment for night terrors. *BMJ* 1988; 297:592.
- 36) Lask B. Sleep Disorders:"waking treatment" best for night terrors. *BMJ* 1993; 306:1477.
- 37) Spector T D, Sneider H, Macgregor AJ. *Advances in twins and sib pair analysis*. London: Greenwich Medical Media, 2000.
- 38) Neale MC, Cardon LR: *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht: Kluwer Academic. 1992.
- 39) Dubreuil E. Genetic and environmental influences on heart rate and cardiac related autonomic activity in five months old twins. Doctorate Thesis. 2002. Department of Psychology. McGill University. Montreal.
- 40) Pérusse D. Notes de cours 2004 : Génétique du comportement humain. Cours ANT 3440. Université de Montréal. Faculté des arts et des sciences. Département d'anthropologie.
- 41) Kimura M., Winkelmann J. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64:1216-1226.

- 42) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- 43) Guilleminault C., Partinen M.,Hollman K,Powell N and Stroohs R.familial aggregats in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107:1545-1551.
- 44) Buxbaum S., Elston R., Tishler P., Redline S. Genetics of apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans : I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002:243-253.
- 45) Tung A. The biology and genetics of obesity and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology Clinics of North America* 2005; 23:445-461.
- 46) Von Gontard A, Shaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166:2438-2443.
- 47) Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR I) to chromosome 13q. *Nat Genet* 1995; 10:354-356.
- 48) Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M, Lackgren G, Stenberg A, et al. The genetics of primary enuresis –inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Gen* 1997; 34:360-365.
- 49) Von Gontard A, Eiger H, Hoolman E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of enuresis clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1998; 87:571-578.

- 50) Hublin C, Kaprio J P, Artinen M, Koskenvuo M. Nightmares: Familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. *Am J Med Genet/Neuropsychiatric Genetics* 1999; 88:329-336.
- 51) Kales A, Soldatos CR, Bixler EO. Hereditary factors in sleepwalking and nightmares. *Brit J Psychiatry* 1980; 137:111-118.
- 52) Abe K, Amatomi M, Oda N. Sleepwalking and recurrent sleeptalking in children of childhood sleepwalkers. *Am J Psychiatry* 1984; 141:800-801.
- 53) Bakwin H. Sleepwalking in twins. *Lancet* 1970; 2:466-467.
- 54) Abe K, Shimakawa M. Predisposition to sleep walking. *Psychiatr Neurol* 1966; 152:306-312.
- 55) Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkila K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking : a population – based twin study. *Neurology* 1997;48:177-181.
- 56) Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry* 2003; 8:114-121.
- 57) Lindqvist B. Bruxism in twins. *Acta Odont Scand* 1974; 32:177-187.
- 58) Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Sleep bruxism based on self report in a nationwide twin cohort. *J Sleep Res* 1998; 7:61-79.
- 59) Allen RP, EarleyCj. Restless legs syndrome: a review of clinical and physiopathologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:128-147.

- 60) Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V. Clinical characteristics and frequency of hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23:597-602.
- 61) Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000; 55:1404-1406.
- 62) Desautels A, Turecki G, Montplaisir J. Dopaminergic transmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology* 2001; 57:1304-1306.
- 63) Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeria A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1266-1270.
- 64) Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126:1485-1492.
- 65) Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, Riviere JB, St-Onge J, Turecki G. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004; 55:887-891.
- 66) Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genowide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for RLS on chromosome 9p. *Am J hum Genet* 2004; 74:876-889.
- 67) Winkelmann J et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nature Genetics* 2007; 39:1000-1005.
- 68) Hallstrom T. Night terror in adults through three generations. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 48:350-358.

- 69) DiMario jr FJ, Emery III ES. The natural history of night terrors. *Clin Pediatr* 1987; 26:505-511.
- 70) Abe K, Oda N, Ikenaga K, Yamada T. Twin study on night terrors, fears and some physiological and behavioral characteristics in childhood. *Psychiatric Genetics* 1993; 3:39-43.
- 71) Hublin C, Kaprio J, Koskenvuo M. Limits of self report in assessing sleep terrors in a population survey. *Sleep* 1999; 22:89-93.
- 72) Ooki S. Statistical genetic analysis of some problem behaviors during sleep in childhood—estimation of genetic and environmental factors influencing multiple health phenomena simultaneously. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2000; 55:489-499.
- 73) Hublins C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Medicine Reviews* 2003; 5:413-421.
- 74) Kaprio J. Science, medicine, and the future. *Genetic Epidemiology. BMJ* 2000; 320:1257-1279.
- 75) Thorpy M, Glovinsky P. Parasomnias. *Psychiatric Clinics of North America* 1987; 10:623-639.
- 76) Smith KR, Corvalan CF, Kjellstrom T. How much global ill health is attributable to environmental factors? *Epidemiology* 1999; 10:573-584.

- 77) Eaves LJ, Last K, Martin NG, Young PA. A progressive approach to non additivity and genotype-environmental covariance in the analysis of human difference. *Br J Math Stat Psychol* 1977; 30:1-42.
- 78) Hur YM. Effects of the chorion type on prosocial behavior in young South Korean twins. *Twin Res Hum Genet* 2007; 10:773-783.
- 79) Hur YM, Shin JS. Effects of chorion type on genetic and environmental influences on height, weight, and body mass index in South Korean young twins. *Twin Res Hum Genet* 2008; 11:63-69.
- 80) Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. The influence of zygosity and chorion type on fat distribution in young adult twins consequences for twin studies. *Twin Res* 2001; 4:356-364.
- 81) Fagard RH, loos RJ, Beunen G, Derom C, Vlietinck R. Influence of chorionicity on the heritability estimates of blood pressure: a study in twins. *J Hypertens* 2003; 21:1313-1318.
- 82) Forget- Dubois N, Perusse D, Turecki G, Girard A, Billette J, Rouleau G, Boivin M, Malo J, Tremblay RE. Diagnosing zygoty in infant twin: physical similarity, genotyping, chorionicity. *Twin research and human genetics* 2003; 6:479-485.
- 83) Heath AC, Neale MC, Hewitt JK, Eaves I, J, Fulker DW. Testing structural equation models for twin data using LISREL. *Behav Genet* 1989; 19:9-36.
- 84) Kendler KS. Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1413-1425.

- 85) Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A test of the equal environment assumption in psychiatric illness. *Behav Gen* 1993; 23:21-27.
- 86) Lemelin JP, Boivin M, Seguin JR, Brenden M, Vitaro F, Tremblay RE, Pérusse D. The genetic-environmental etiology of cognitive school readiness and later academic achievement in early childhood. *Child Development* 2007; 78:1855-1869.
- 87) Maccoby. Parenting and its effects on children. *Annu Rev Psychol* 2000; 51:1-27.
- 88) Collins WA, Maccoby E, Steinberg L, Hetherington E, Bornstein M. Contemporary research on parenting. The case for nature and nurture. *American Psychologist* 2000; 55:218-232.
- 89) Hublin C. Parasomnias: Co-occurrence and genetics. *Psychiatric Genetics* 2001;11:65-70.