



**HAL**  
open science

# Les troubles du sommeil dans la population à ultra-haut risque de psychose et ses liens avec la maturation cérébrale à l'adolescence

Valentine Morin-Bernard

## ► To cite this version:

Valentine Morin-Bernard. Les troubles du sommeil dans la population à ultra-haut risque de psychose et ses liens avec la maturation cérébrale à l'adolescence. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02294381

**HAL Id: dumas-02294381**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294381>**

Submitted on 23 Sep 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 144

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les troubles du sommeil dans la population à ultra-haut risque de  
psychose et ses liens avec la maturation cérébrale à l'adolescence

Présentée et soutenue publiquement  
le 13 septembre 2018

Par

***Valentine MORIN-BERNARD***

Née le 13 février 1989 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Claire Amiet, PH

Jury :

Mme Le Professeur Marie-Odile Krebs, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Frédéric Limosin, PU-PH

Mme Le Docteur Claudine Laurent, MCU-PH

## Remerciement

J'aimerais remercier en premier lieu le Dr Claire Amiet, qui a accepté de diriger cette thèse. Merci aussi pour cette année de découverte de la psychiatrie de l'adolescent à tes côtés. Merci pour ta curiosité, ta persévérance et ta prévenance.

Je remercie madame le Pr Marie-Odile Krebs, qui a éveillé mon intérêt pour la détection et l'intervention précoce de la schizophrénie lors d'un stage d'externat dans son service. C'était alors une découverte totale, et cela reste aujourd'hui mon principal domaine d'intérêt en psychiatrie. Domaine d'intérêt que j'aurai la chance d'approfondir pendant les deux prochaines années, en travaillant au sein de votre service. Merci aussi de m'avoir guidé dans ce travail.

Je remercie monsieur le Pr Frédéric Limosin, chef de service de psychiatrie de Corentin Celton où j'ai eu l'opportunité de terminer mon externat puis mon internat. J'ai fini logiquement mon parcours en apprenant la psychiatrie du sujet-âgé.

Je remercie madame le Dr Claudine Laurent, qui a accepté de faire partie de ce jury bien que nous ne nous connaissions pas. Merci pour votre gentil mot accompagnant votre accord pour cette soutenance.

Je remercie les professionnels rencontrés lors de mon compagnonnage: le Dr Jean-François Costemale-Lacoste pour sa rigueur et sa pédagogie, qualités nécessaires à la bonne rédaction d'un article scientifique, le Dr Franz Hozer pour son enthousiasme et sa bienveillance, le Dr Fabrice Rivollier pour m'avoir transmis une pensée méthodique et ordonnée et le Dr Pierre Abdel-Ahad de m'avoir donné le goût pour l'évaluation des cytochromes.

Merci à Elise, partenaire du début et de plusieurs semestres. Amie et inestimable alliée qui a illuminé mon internat et je l'espère aussi transmis un peu de sa vive détermination.

Merci à mes compagnons de route lors de cet internat: Claire, Cosmin, Alexandra, Sophie, Raphaëlle, Mylène. Ces semestres n'auraient pas eu la même saveur sans vous, votre présence m'a été réconfortante.

Merci à mes amis d'enfance, de Genevoix et de Lakanal, et aux MC pour leur profonde affection qui m'entourera, je l'espère, encore longtemps.

Merci aux Bernard, deuxième famille, pour leur tendre présence. Merci à mes grands-parents, pour m'avoir tant apporté, chacun à leur manière. Merci à mon grand-père, Pierre, pour m'avoir transmis le goût de la psychiatrie. Merci à mon frère pour ce qu'il est et pour les éclats de rire. Merci à mes parents, qui m'ont donné les moyens de faire ce dont j'avais envie et qui m'ont transmis le sens de l'effort. Merci pour leur modèle inspirant.

Merci à mon mari, Gauthier, pour son doux regard, soutien de tous les instants. Merci pour toutes ces années, pour ce que nous construisons, et d'être là dans un quotidien qui n'en a que le nom.

Merci aux soignants, aux patients et à leur famille.

## Table des matières

1.	Introduction .....	7
2.	Généralités sur le sommeil .....	9
2.1.	Physiologie du sommeil .....	9
2.1.1.	Processus de régulation du sommeil.....	9
2.1.2.	Organisation des stades du sommeil.....	11
2.1.3.	Rythme cérébral.....	12
2.1.4.	Phénoménologie des états de vigilances.....	15
2.2.	Méthodes d'analyse du sommeil.....	17
2.2.1.	L'électroencéphalogramme.....	17
2.2.2.	La polysomnographie .....	18
2.2.3.	L'actimétrie .....	18
2.2.4.	L'analyse spectrale.....	19
3.	Adolescence .....	20
3.1.	Maturation cérébrale.....	20
3.1.1.	Modifications structurelles .....	20
3.1.2.	Modifications de la neurotransmission.....	23
3.1.3.	Modifications du comportement socio-affectif .....	24
3.2.	Sommeil.....	25
3.2.1.	Changements cliniques du sommeil à l'adolescence .....	25
3.2.3.	Changements liés à la maturation pubertaire.....	26
3.3.	Modifications à l'électro-encéphalogramme.....	27
3.3.1.	Puissance delta.....	27
3.3.2.	Slow wave activity .....	29
3.3.3.	Métabolites cérébraux .....	30
3.3.4.	Puissance thêta.....	31
3.3.5.	Changements liés à la maturation pubertaire.....	33
4.	Schizophrénie .....	35
4.1.	Physiopathologie de la maturation cérébrale dans la schizophrénie .....	35
4.1.1.	Maturation cérébrale.....	35
4.1.2.	Activité cérébrale à l'état d'éveil.....	37
4.2.	Sommeil et schizophrénie.....	40
4.2.1.	Les troubles du sommeil dans la schizophrénie .....	40
4.2.2.	Le rythme circadien dans la schizophrénie .....	44
4.2.3.	Les troubles du sommeil dans le premier épisode délirant.....	46

4. 2. 4. Sommeil et symptômes psychotiques.....	50
5. Ultra-haut risque de psychose .....	53
5. 1. Revue de la littérature.....	53
5. 1. 1. Continuité du sommeil .....	54
5. 1. 2. Anomalies du sommeil à la polysomnographie.....	54
5. 1. 3. Liens entre troubles du sommeil et symptômes psychotiques.....	55
5. 1. 4. Liens entre troubles du sommeil et cognition.....	56
5. 1. 5. Liens entre troubles du sommeil et anomalie structurelle cérébrale .....	56
5. 2. Sommeil et transition vers la schizophrénie .....	59
6. Discussion .....	61
6. 1. Synthèse des principales données.....	61
6. 1. 1. Lien entre la maturation cérébrale et le sommeil à l'adolescence .....	61
6. 1. 2. Lien entre la maturation cérébrale et le sommeil dans la psychose .....	63
6. 2. Diagnostic et prise en charge précoce des troubles du sommeil chez les UHR70	
6. 2. 1. Implications cliniques.....	70
6. 2. 2. Implications pour la recherche .....	75
8. Conclusion.....	77
9. Bibliographies .....	79
10. Annexes.....	101
Annexe 1. Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI) .....	101
Annexe 2. Sleep-50 .....	106
Annexe 3. Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) .....	111
Annexe 4. Échelle de Somnolence d'Epworth.....	115
Annexe 5. Échelle de Fatigue Sommeil et Médecine Générale (EFSMG) .....	117

# 1. Introduction

Le sommeil est un processus actif fondamental pour le fonctionnement cérébral. Il représente, en temps passé, un tiers de notre vie. Cependant, dans nos sociétés occidentales, le sommeil est, actuellement, de plus en plus perturbé voire négligé. L'insomnie est présente chez 15 à 20% de la population générale, selon l'Inserm. Sa prévalence serait de 13 à 23% chez les adolescents (1). Dans cette population, le sommeil est impacté par des facteurs environnementaux, tels que l'utilisation des écrans, et des facteurs sociaux, tels que le niveau socio-économique (2).

Pourtant, le sommeil est l'un des plus grands changements comportementaux de l'adolescence (3). Il est probablement l'un des processus physiologiques les plus importants pour le fonctionnement cérébral et la santé mentale (4). Le sommeil se modifie parallèlement aux modifications cérébrales à l'adolescence (5). Il a, en effet, été mis en évidence qu'une maturation cérébrale avait lieu à l'adolescence (6). Cette maturation permet de comprendre les modifications des comportements socio-affectifs retrouvées à l'adolescence (7). Elle paraît, notamment, être associée à des modifications spécifiques du sommeil à l'adolescence (8).

Par ailleurs, les recherches scientifiques ont montré que les troubles du sommeil étaient très répandus dans les troubles mentaux et associés à une perturbation du fonctionnement cognitif et émotionnel (9,10). La schizophrénie est un trouble mental apparaissant à l'adolescence. Il est retrouvé, dans cette maladie, plusieurs anomalies structurelles cérébrales. Ces anomalies cérébrales peuvent s'expliquer par un défaut de maturation cérébrale à l'adolescence (11). Les troubles du sommeil font l'objet de plaintes fréquentes chez les patients présentant une schizophrénie (12). Sachant que la maturation cérébrale semble être associée à des modifications du sommeil, les perturbations de cette maturation cérébrale pourraient expliquer les troubles du sommeil observés dans la schizophrénie.

Ces défauts de maturation cérébrale semble précéder l'entrée dans la schizophrénie (13). S'il existe un lien entre le sommeil et la maturation cérébrale, il est probable que les troubles du sommeil précèdent également l'entrée dans la schizophrénie. Ces perturbations du sommeil pourraient donc constituer un biomarqueur voire un facteur prédictif de cette maladie. Dans la population à Ultra-Haut Risque (UHR) de psychose, les troubles du sommeil pourraient possiblement être un facteur prédictif de la transition vers la psychose.

Les troubles du sommeil sont aspécifiques mais représentent un signe d'appel non négligeable. Nous avons cherché à estimer si une ou des anomalies spécifiques du sommeil pouvaient être liées aux défauts de maturation cérébrale dans la schizophrénie.

Nous avons dans un premier temps réalisé une synthèse des principales données sur la maturation cérébrale et les modifications du sommeil à l'adolescence. Dans un deuxième temps, nous avons examiné, dans la littérature, certaines anomalies de la maturation cérébrale retrouvées dans la schizophrénie. Puis, dans un troisième temps, nous avons analysé l'état des connaissances actuelles sur les troubles du sommeil dans la schizophrénie et le premier épisode délirant. Enfin, dans un quatrième temps, nous avons recensé les données sur les troubles du sommeil dans la population de patients UHR au travers d'une revue de la littérature. Une recherche systématique sur la base de données PubMed et ScienceDirect a été réalisée sans borne de durée. Les mots clés suivants ont été utilisés: sleep disorder AND ultra-high-risk OR psychosis risk mental states OR at-risk mental state. Cette recherche a permis d'identifier sept études s'intéressant aux troubles du sommeil chez les patients à risque de psychose.

Notre travail a pour but d'examiner si les troubles du sommeil pourraient constituer un processus physiopathologique de la schizophrénie. Nous cherchons à estimer si ces anomalies pourraient prédire le risque de transiter vers la maladie et si les rechercher et les traiter pourraient donc avoir un effet sur l'entrée dans la schizophrénie.

## 2. Généralités sur le sommeil

### 2. 1. Physiologie du sommeil

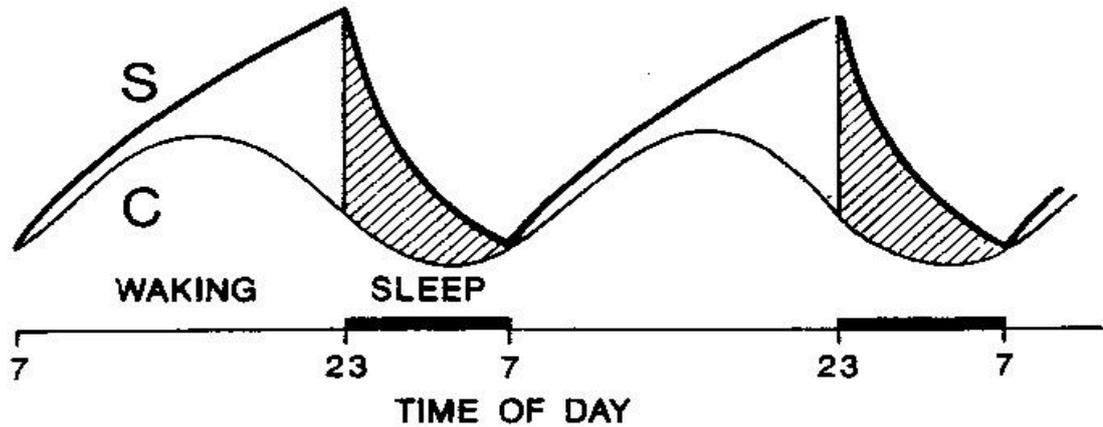
#### 2. 1. 1. Processus de régulation du sommeil

Le sommeil est un état particulier qui se traduit par une suspension périodique, réversible et naturelle de la vie consciente. Il s'agit d'un phénomène actif (14).

Borbely et ses collègues ont décrit en 1982 un modèle de régulation du cycle veille-sommeil. Ce modèle comprend deux processus régulant le sommeil : le processus S, homéostasie du sommeil et le processus C, pacemaker circadien, horloge biologique interne (15). Ces deux processus interagissent pour réguler le sommeil. (Figure 1)

Le processus S correspond à la fatigue et à l'accumulation de facteurs chimiques neurologiques due à un état d'éveil : balance homéostatique de l'organisme. En effet, l'accumulation de ces facteurs chimiques neurologiques augmente dans la journée et se dissipe la nuit pendant le sommeil. Cette balance homéostatique est fonction de la force synaptique, c'est-à-dire fonction de l'usage qui est fait des neurones. Plus les neurones sont utilisés, plus la force synaptique est importante.

De façon concomitante, le processus C possède un rôle d'oscillateur de 24 heures. Il s'aligne sur l'alternance du jour et de la nuit, le rythme nyctéméral, au moyen de facteurs externes de synchronisation. Sa propension au sommeil est maximale en fin de journée et minimale quelques heures avant le lever du jour. Ce modèle prédit la relation entre la durée du sommeil et l'endormissement dans la phase circadienne (15). Le rythme circadien est régulé par le noyau supra-chiasmatique. Sa régulation est influencée par les informations reçues par la rétine : la lumière extérieure (16). Le noyau supra-chiasmatique coordonne également la libération de différents peptides et hormones dont la mélatonine (17). La mélatonine est un marqueur biochimique de l'horloge circadienne et un synchroniseur endogène chez l'homme. La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale. Elle est sécrétée préférentiellement pendant la nuit avec un pic vers 3 h du matin dans des conditions d'environnement normal. Le rythme endogène de sécrétion est donc généré par les noyaux suprachiasmatiques et entraîné par l'alternance jour/nuit (18).



**Figure 1.** Processus de régulation du sommeil d'après Borbély & Achermann.

Process S: processus homéostatique; Process C: processus circadien

Le sommeil survient donc sous l'effet synergique de deux processus : éveil prolongé d'une part et synchronisation du rythme circadien d'autre part. Outre les processus homéostatique et circadien, l'âge, la génétique, la lumière naturelle, la température, les traitements médicamenteux, les toxiques et les maladies du sommeil, telles que la narcolepsie ou l'apnée du sommeil, modulent le sommeil.

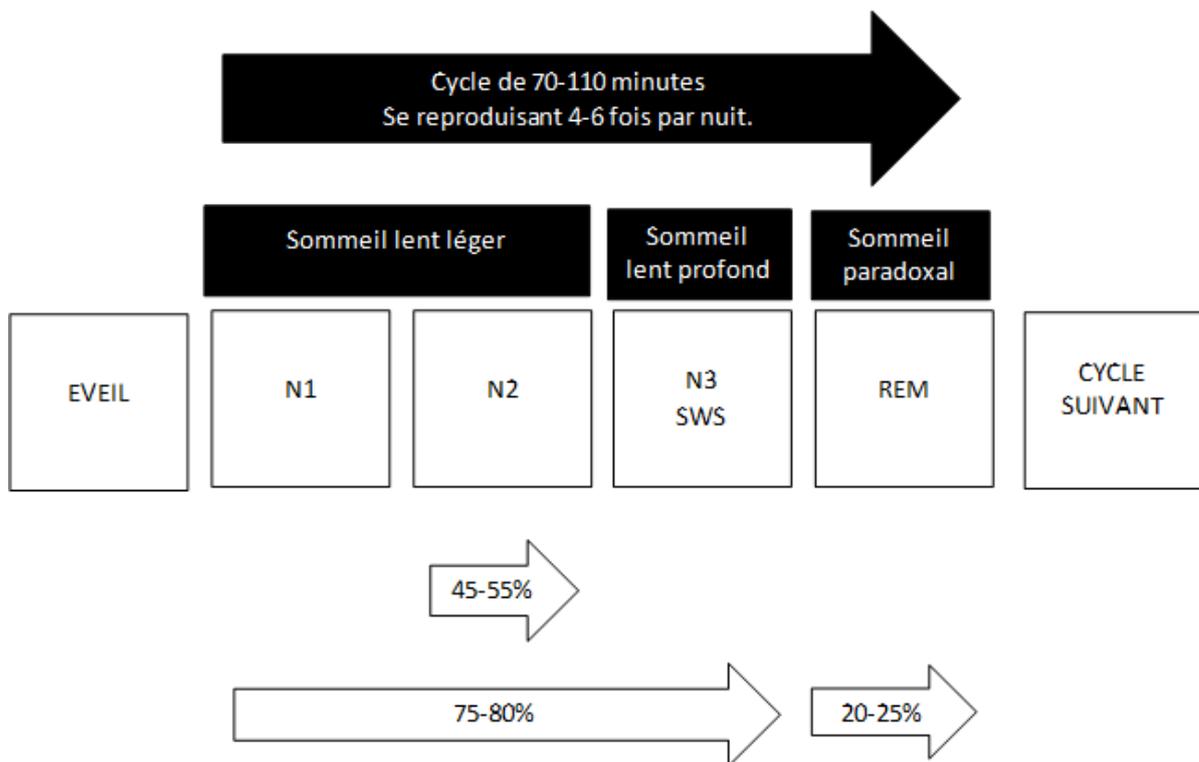
Sur le plan chrono-biologique, un mauvais alignement du processus circadien peut entraîner un décalage de phase avec, soit une augmentation de la latence d'endormissement, soit un réveil précoce. Ces changements peuvent être également induits par un défaut de sécrétion de la mélatonine. Un dysfonctionnement homéostatique peut, quant à lui, entraîner à la fois une modification du délai d'endormissement et des difficultés de maintenance du sommeil (19).

Le cycle veille-sommeil est principalement contrôlé par le système réticulaire activateur ascendant, le noyau pré-optique ventro-latéral, les noyaux pré-optiques médians, et un groupe de neurones oréxinerigiques de l'hypothalamus latéral. Le système réticulaire activateur ascendant comprend des neurones cholinergiques, monoaminergiques, histaminergiques et glutamatergiques dans le tronc cérébral, en particulier dans le noyau tegmental pédonculo-pontin, le locus coeruleus, le noyau tubéromammillaire et le raphé dorsal. Ces structures se projettent au niveau du thalamus, de la base du prosencéphale et du cortex cérébral. Elles sont impliquées dans l'éveil. Le noyau pré-optique ventro-latéral contient les neurones GABAergiques (GABA, acide  $\gamma$ -aminobutyrique). Ils inhibent le système réticulaire ascendant et, par conséquent,

constituent le principal promoteur du sommeil. Le GABA, neurotransmetteur inhibiteur le plus important du système nerveux central, est impliqué de façon cruciale dans la régulation du cycle veille-sommeil (19).

### 2. 1. 2. Organisation des stades du sommeil

Physiologiquement, le sommeil est divisé en deux phases: le sommeil paradoxal, appelé REM sleep (Rapid Eye Movement) et le sommeil lent, appelé NREM sleep (Non-Rapid Eye Movement). NREM sleep est divisé en trois stades: N1, N2 et N3 (20). N1 et N2 correspondent au sommeil lent léger et N3 au sommeil lent profond qui comprend les SWS (Slow Waves Sleep). Chez l'Homme, il existe une alternance cyclique de ces phases, approximativement toutes les 70 à 110 minutes. Chaque séquence NREM-REM définit un cycle qui se répète quatre ou six fois pendant la nuit, en fonction de la durée totale de sommeil. De façon générale, on s'endort en entrant dans une phase NREM sleep au stade N1. Ce stade N1 représente la transition de l'état d'éveil à l'endormissement et dure seulement quelques minutes. Il est associé à un faible seuil d'excitation. Par la suite, le sommeil avance en N2 puis en N3 et, pour finir, atteint le sommeil paradoxal, la phase REM sleep. En général, la phase REM représente 20 à 25% du temps de sommeil et la phase NREM approximativement 75 à 80% du temps total de sommeil. La plus grande partie du sommeil, 45 à 55%, est passée en stade N2. La phase NREM est prédominante la première moitié de la nuit alors que la phase REM est prédominante la deuxième moitié de la nuit (21). A l'électroencéphalogramme (EEG), on retrouve lors de la phase NREM sleep une faible activité neuronale et de nombreux fuseaux de sommeil au stade N2. Les fuseaux de sommeil sont signe d'un sommeil de bonne qualité. (Figure 2)



**Figure 2.** Cycle du sommeil.

### 2. 1. 3. Rythme cérébral

L'activité du cerveau est représentée par des ondes. C'est ce qu'on appelle le rythme cérébral. Chaque onde a des caractéristiques bien définies, permettant notamment de différencier les états de vigilance. On distingue les ondes à basses fréquences et les ondes à hautes fréquences.

#### 2. 1. 3. 1. Ondes à basses fréquences

- Onde delta (jusqu'à 4 Hertz)

Les ondes delta sont localisées principalement dans le thalamus et le néocortex (Uhlhaas, 2012). Elles sont liées à la mémoire (22), à la plasticité synaptique (23) et à la synchronisation cérébrale à longue distance (24). Les ondes delta se manifestent au cours du sommeil profond à mouvements oculaires rapides, mais aussi lors d'une souffrance cérébrale (25).

- Onde thêta (4 à 8 Hertz)

Les ondes thêta sont situées dans l'hippocampe, le cortex sensoriel et le cortex préfrontal (26,27). Elles sont liées à la mémoire (28,29), à la plasticité synaptique (30), au contrôle descendant (31) et à la synchronisation cérébrale à longue distance (32). Elles caractérisent également certains états de somnolence, d'hypnose ou de méditation. Dans l'hippocampe, des oscillations thêta sont générées par un jeu de neurones glutamatergiques et GABAergiques (33,34). En outre, les entrées GABAergiques sont modulées par des entrées cholinergiques du septum qui agit éventuellement comme un stimulateur cardiaque pour l'activité thêta (35).

- Onde alpha (8,5 à 12 Hertz)

Les ondes alpha sont principalement localisées dans le thalamus, l'hippocampe, la formation réticulaire, le cortex sensoriel et le cortex moteur (26,27). Elles sont liées à l'inhibition (36), à l'attention (37), à la conscience (38), au contrôle de l'arrêt (32) et à la synchronisation à longue distance (39). Elles caractérisent un état de conscience apaisé. Elles sont principalement émises lorsque le sujet a les yeux fermés. Il est bien établi que les rythmes alpha résultent d'interactions réciproques entre les neurones excitateurs et inhibiteurs (40,41).

## 2. 1. 3. 2. Ondes à hautes fréquences

- Onde bêta (12 à 45 Hertz)

Les ondes bêta, en plus de toutes les structures corticales, sont localisées dans le noyau sous-thalamique, les ganglions de la base et le bulbe olfactif (26,27). Elles sont liées à la synchronisation sensorielle (42), à l'attention (43), au contrôle moteur (44) et à la synchronisation des fréquences (45). Elles apparaissent en période d'activité intense, de concentration ou d'anxiété. La génération d'oscillations de la bande bêta a été liée à des systèmes de neurotransmetteurs, y compris le glutamate, les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) et l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> (46,47).

- Onde gamma (supérieure à 40 Hertz)

Les ondes gamma sont produites par des réseaux de neurones dans tout le cerveau (26,27). Elles ont des fonctions liées à la perception (48), à l'attention (49), à la mémoire (50), à la conscience (51) et à la plasticité synaptique (52). Elles dépendent de

plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Les réseaux de neurones GABAergiques, couplés chimiquement et électriquement, jouent un rôle central dans la génération primaire des oscillations à haute fréquence et dans la synchronisation locale (46,53–56) tandis que des connexions glutamatergiques, plus étendues, en contrôlent la force, la durée et la synchronisation à longue distance.

### 2. 1. 3. 3. Synchronie neuronale

Les neurones ne fonctionnent pas isolément. L'un des mécanismes possibles pour signaler la relation des neurones est la modulation de la synchronie des oscillations neuronales, appelée synchronie neuronale (57). Les neurones sont intégrés dans des assemblages et des réseaux qui s'influencent mutuellement par des connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices. Par conséquent, les neurones d'un réseau sont activés et inhibés de façon rythmique. Cette rythmicité est reflétée dans les oscillations mesurées par EEG. Ainsi, les oscillations cérébrales peuvent être définies comme des fluctuations périodiques de l'excitabilité dans des groupes de neurones (58).

- Physiologie

La plupart, sinon la totalité, des oscillations de réseau sont basées sur des circuits inhibiteurs dans lesquels les populations de neurones principaux sont stimulées par des entrées répétitives provenant de potentiels post-synaptiques inhibiteurs (58). L'inhibition synaptique phasique est médiée par des sous-types spécifiques de neurones GABA. Ceci étant essentiel pour la production d'oscillations synchronisées du réseau (59).

- Rôle

Les études supposent que la synchronisation de l'activité neuronale augmente l'efficacité de la communication entre les aires corticales (60,61). Il est également crucial pour un fonctionnement cognitif optimal car il est impliqué dans les mécanismes neuronaux qui soutiennent la mémoire (62,63), l'intégration visuomotrice (64), la perception (65), la transformation descendante (66) et l'attention visuelle (49).

- Synchronie neuronale à courte et longue distance

Les oscillations neuronales à basses (delta, thêta et alpha) et hautes (bêta et gamma) fréquences correspondent à un mécanisme fondamental pour permettre une activité coordonnée pendant le fonctionnement normal du cerveau. Elles établissent des

corrélations temporelles précises entre les réponses neuronales distribuées. Les oscillations dans la gamme bêta et gamma ont été liées à la synchronisation dans les réseaux corticaux locaux alors que les fréquences plus basses, delta, thêta et alpha, établissent préférentiellement une synchronisation sur de plus longues distances (32). Cependant, des travaux plus récents ont montré que la synchronisation à longue portée peut également se produire à des fréquences sensiblement plus élevées (>30 Hz) (67).

- Slow Wave Activity

Slow Wave Activity (SWA) est une mesure quantitative de NREM, notamment de l'activité de SWS. Il s'agit d'un indicateur de la profondeur et de l'intensité du sommeil. Il a été retrouvé que des connexions corticales plus fortes produiraient une plus grande synchronisation du réseau et donc un niveau plus élevé de SWA, tandis que des connexions plus faibles réduiraient la synchronisation du réseau et donc le SWA (68).

#### 2. 1. 4. Phénoménologie des états de vigilances

On distingue différents états de vigilance tout au long d'une journée, en fonction des phases du cycle veille-sommeil.

##### 2. 1. 4. 1. Veille

Cet état se caractérise par une activité EEG rapide et de faible amplitude, dite désynchronisée. Lorsque le sujet ouvre les yeux, les fréquences de l'activité EEG recueillies se situent entre 16 et 32 Hz, rythme bêta. Cet état est caractérisé par de nombreux mouvements oculaires rapides et irréguliers ainsi que de fréquents clignements des paupières associés à un tonus musculaire élevé. Lors de la fermeture des yeux, l'activité alpha, entre 8 et 13 Hz, vient remplacer l'activité bêta.

##### 2. 1. 4. 2. Sommeil lent

Le sommeil de stade N1 est considéré comme un stade de transition entre l'état de veille et le sommeil. Il est en général de courte durée, quelques minutes, et représente une proportion faible de la période totale de sommeil (2 à 5%). Le rythme alpha décrit pendant la veille calme (yeux fermés) ralentit et disparaît progressivement au profit du rythme thêta (4 à 8 Hz). Les mouvements oculaires rapides sont remplacés par des mouvements lents et de grande amplitude. Le tonus musculaire est légèrement diminué

par rapport à la veille. Ce stade N1 est rapidement suivi par le stade N2 caractérisé par l'apparition de grapho-éléments tels que les fuseaux de sommeil et les complexes K sur un fond d'activité thêta. Quelques ondes lentes, dites delta (0,5 à 4 Hz), peuvent apparaître mais restent encore peu fréquentes (69). Les fuseaux de sommeil présentent une activité sigma, bouffées d'activité de 12 à 15 Hz d'une durée d'une demi-seconde à une seconde. (Tableau 1)

Le sommeil s'approfondissant, les ondes delta (0,5 à 4 Hz) s'amplifient et deviennent de plus en plus abondantes. Lorsque la proportion d'ondes lentes devient supérieure ou égale à 20% de la période analysée, le sujet entre en stade de sommeil lent profond, N3. Cette activité est alors dite synchronisée. Le tonus musculaire diminue par rapport au sommeil de stade N2 et les mouvements oculaires sont rares et lents. L'activité EEG n'est pas homogène entre les hémisphères cérébraux au cours du sommeil lent (70) et au cours de la transition veille-sommeil, l'endormissement du thalamus précède celui du cortex (71).

#### 2. 1. 4. 3. Sommeil paradoxal

Ce stade de sommeil se caractérise par le retour d'une activité EEG d'amplitude plus faible mais de fréquence rapide au niveau du cortex. On observe une activité thêta, parfois des ondes alpha et bêta récurrentes et un grapho-élément propre à ce stade, les ondes en dents de scie (trains d'onde à 4 Hz). L'activité EEG de ce stade, proche de celle observée à l'éveil, est associée à une abolition du tonus musculaire et à l'apparition de mouvements oculaires rapides survenant en salves.

Temps sommeil %	Phase sommeil			Activité	Mouvements oculaires	Mouvement
20-25%	<b>REM sleep</b> <b>Sommeil paradoxal</b>			Ondes thêta Ondes en dents de scie	Rapides en sèves	Atonie musculaire
75-80%	<b>NREM sleep</b>	<b>Sommeil lent léger</b>	<b>N1</b>	Ondes thêta	Lents	Occasionnel, involontaire
			<b>N2</b>	Ondes thêta Fuseaux de sommeil Complexes K		
		<b>Sommeil lent profond</b>	<b>N3=SWS</b>	Ondes delta		

**Tableau 1.** Architecture du sommeil

## 2. 2. Méthodes d'analyse du sommeil

Pour étudier et analyser le sommeil, plusieurs méthodes sont disponibles : l'EEG, la polysomnographie et l'actimétrie. L'analyse spectrale complète l'EEG et la polysomnographie. Elle permet une évaluation plus fine de l'organisation du sommeil en décrivant les signaux dans le domaine des fréquences.

### 2. 2. 1. L'électroencéphalogramme

L'EEG est l'enregistrement de l'activité cérébrale captée par des électrodes placées sur le cuir chevelu. Pour suivre cette activité, des électrodes sont placées sur des emplacements spécifiques du cuir chevelu (zones occipitales, temporales, centrales et frontales) pour détecter et enregistrer les impulsions électriques de l'activité cérébrale.

L'intensité de l'activité cérébrale se manifeste par la fréquence des ondes. On les calcule en Hertz : 1 Hz=1 ondulation par seconde.

Les ondes générées par un cerveau actif sont divisées en cinq fourchettes, correspondant à des oscillations de fréquences et d'états physiologiques particuliers comme vu précédemment : delta, thêta, alpha, bêta et gamma.

L'EEG peut être utilisé pour étudier l'activité cérébrale de veille mais également celle du sommeil. Il reflète donc l'activité cérébrale (les ondes), l'architecture du sommeil (les stades) mais également la continuité du sommeil grâce à différents indicateurs :

- Latence de début du sommeil (Sleep Onset Latency, SOL) : temps écoulé entre l'extinction de la lumière et le début du sommeil.
- Temps total de sommeil (Total Sleep Time, TST) : temps total passé en sommeil pendant la nuit lors d'un enregistrement.
- Nombre d'éveils (Number Awake, NA) : nombre total d'éveils durant la nuit.
- Eveil intra-sommeil (Wake After Sleep Onset, WASO) : temps total de réveils pendant la nuit.
- Indice d'efficacité du sommeil (Sleep Efficiency Index, SEI) : rapport entre le temps de sommeil total (TST) et le temps passé dans le lit (Time In Bed, TIB) x 100% (ou le temps entre le début du sommeil et le réveil final, c'est-à-dire le temps de sommeil).

### 2. 2. 2. La polysomnographie

La polysomnographie comporte un enregistrement EEG pendant le sommeil, associé à un monitoring de la fréquence cardiaque, des paramètres respiratoires, de la saturation en oxygène et de l'activité musculaire des membres inférieurs par électromyogramme (EMG).

### 2. 2. 3. L'actimétrie

L'actimétrie est la mesure et l'enregistrement du sommeil à l'aide d'un actimètre, dispositif constitué d'un accéléromètre (système permettant de quantifier le mouvement) et d'un système d'enregistrement se situant dans un petit boîtier porté en général au poignet. Ce dispositif permet d'enregistrer les mouvements corporels pendant plusieurs jours. Les enregistrements permettent d'analyser le rythme veille-sommeil, ses décalages de phases, ainsi que d'évaluer la qualité et la quantité du sommeil.

#### 2. 2. 4. L'analyse spectrale

L'analyse spectrale est une méthode d'exploration fonctionnelle de signaux électriques, comme ceux rencontrés dans l'EEG. Elle a pour but de décomposer le signal électrique enregistré en différentes fréquences et d'en quantifier l'amplitude, qui est exprimée en puissance ( $\mu\text{V}$ ). Les fréquences du signal électrique sont exprimées en Hertz. Après application de la transformée rapide de Fourier au signal EEG, des spectres de puissance sont obtenus. Ceux-ci permettent de décrire, en même temps, la fréquence et l'amplitude du signal et indiquent les fréquences où la puissance est la plus importante. C'est à partir des spectres de puissance que l'on peut définir les bandes de puissances de l'EEG du sommeil : puissance delta, puissance thêta, puissance bêta, puissance alpha, puissance gamma.

### 3. Adolescence

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'adolescence est la période de croissance et de développement humain qui se situe entre l'enfance et l'âge adulte, entre les âges de 10 et 19 ans. Récemment, cette période a été étendue jusqu'à l'âge de 24 ans. La période de 10 à 24 ans peut être divisée en sous-catégories : 10 à 14 ans : le début de l'adolescence, 15 à 19 ans : fin de l'adolescence et 20 à 24 ans : le jeune adulte (72). D'après l'OMS, l'adolescence représente une période de transition critique dans la vie et se caractérise par un rythme important de croissance et de changements qui n'est supérieure que pendant la petite enfance. C'est une période de préparation à l'âge adulte au cours de laquelle ont lieu des étapes clés du développement. En dehors de la maturation physique et sexuelle, il s'agit par exemple de l'acquisition de l'indépendance sociale et économique, du développement de l'identité, de l'acquisition des compétences spécifiques et de la capacité de raisonnement abstrait. Si l'adolescence est un moment de croissance et de potentiel exceptionnel, c'est également un moment où la vulnérabilité est grande et au cours duquel l'environnement peut exercer une influence déterminante. Il s'agit, en effet, d'une période de changements majeurs, notamment de changements cérébraux, appelés maturation cérébrale mais aussi de changements sur le plan du sommeil. Ces modifications impactent alors le comportement émotionnel et cognitif.

#### 3. 1. Maturation cérébrale

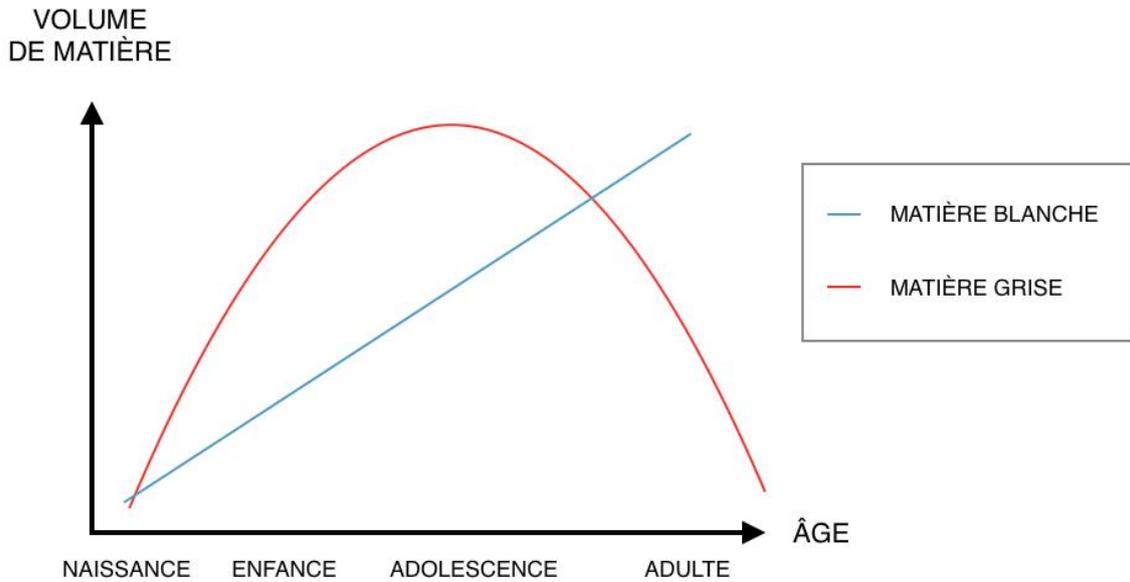
Il y a encore quelques années, on pensait que la majorité des changements dans l'architecture et le fonctionnement du cerveau avait lieu dans la période pré-natale et pendant les cinq premières années de vie (73). Des études longitudinales ont montré qu'une réorganisation cérébrale avait lieu pendant l'adolescence (74).

##### 3. 1. 1. Modifications structurelles

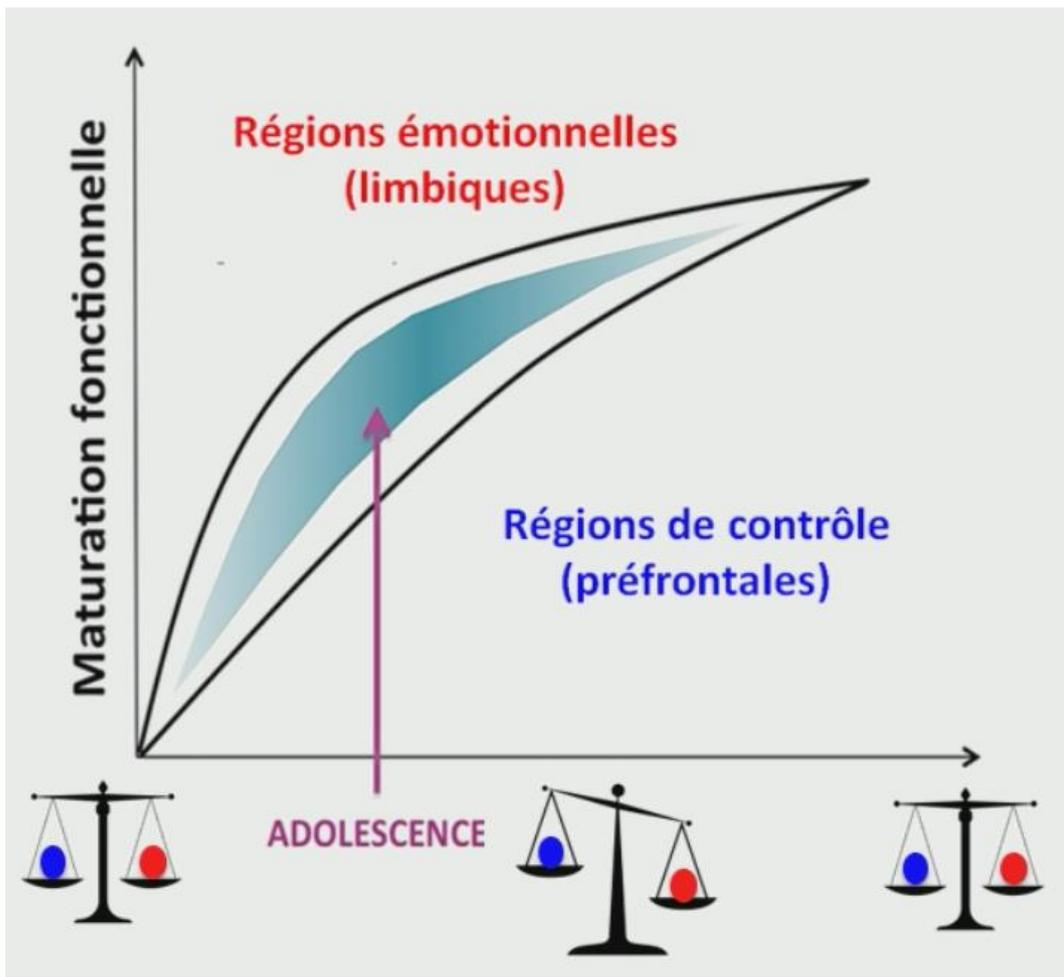
Il est maintenant bien établi, qu'avant 25 ans, le cerveau subit un processus de «recâblage» (75). Le «recâblage» est accompli par l'élagage synaptique de la matière grise, appelé également pruning (6), et par la myélinisation au niveau de la matière blanche (76). D'autres mécanismes comme l'augmentation dendritique, la neurogénèse et l'angiogénèse ont également été discutés (77). Comme le montre l'imagerie, un important processus de maturation structurelle a lieu pendant l'adolescence (78).

On observe une augmentation de volume de matière grise pendant l'enfance avec ensuite une diminution de volume de matière grise à l'adolescence formant une courbe en U inversé. (Figure 3) La maturation de la matière grise est due à l'élagage synaptique. Celle-ci a pour but de créer des réseaux de neurones efficaces. 40% des synapses sont détruites lors de l'élagage synaptique, ce qui correspond au principe de Darwinisme neuronal : seules les connexions ou les synapses utilisées sont conservées (79). Ce processus de maturation de la matière grise à l'adolescence a lieu de l'arrière vers l'avant. Celui-ci débute dans le premier cortex sensitivo-moteur et se termine dans le cortex dorsolatéral préfrontal, le gyrus pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur. Cela signifie que, certaines zones cérébrales comme le cortex pré-frontal mûrissent plus tardivement que les zones cérébrales associées aux tâches sensibles et motrices (80) comme le système limbique. (Figure 4) Il existe un dimorphisme sexuel dans ce changement de volume de matière grise (81). En effet, on retrouve que la maturation cérébrale chez les filles est en avance de deux ans par rapport aux garçons.

Alors que la matière grise diminue en volume à l'adolescence, la matière blanche augmente en volume. Cette augmentation est continue de l'enfance à l'entrée dans l'âge adulte (82). Celle-ci est due au processus de myélinisation. La myélinisation correspond à une augmentation de la vitesse de conduction des impulsions au travers des neuro-circuits du cerveau. Elle semble avoir lieu des zones inférieures aux zones cérébrales supérieures et du postérieur en antérieur. Des études ont, en effet, montré que les adolescents ont moins de myéline dans les lobes frontaux que les adultes, et que la matière blanche dans les lobes frontaux augmente tout au long de l'adolescence (74,83,84).



**Figure 3.** Maturation cérébrale à l'adolescence.



**Figure 4.** Maturation des régions limbiques et pré-frontales de l'enfance à l'âge adulte.

D'après l'article de Casey, Jones et Hare, 2008

En résumé, d'un point de vue anatomique donc, le volume et l'organisation de la substance blanche augmentent continuellement (85,86) alors que le volume de la matière grise corticale augmente seulement jusqu'au début de l'adolescence pour diminuer ensuite (79,87,88).

### 3. 1. 2. Modifications de la neurotransmission

La neurotransmission du système nerveux central se modifie, jouant un rôle important dans la maturation du comportement de l'adolescent (89,90).

La dopamine influe directement sur les comportements : le mouvement, la réponse émotionnelle et la capacité à éprouver du plaisir et la douleur (système de récompense). Au cours de l'adolescence, on observe en parallèle un développement du système dopaminergique au niveau du cortex préfrontal, avec une augmentation de l'innervation par les neurones à dopamine et des niveaux tissulaires de dopamine, ainsi qu'une diminution de l'expression des récepteurs dopaminergiques (91).

La sérotonine joue un rôle important dans les changements d'humeur, l'anxiété, le contrôle des impulsions et l'excitation. Ses niveaux diminuent pendant l'adolescence, ce qui est associé à une réduction du contrôle des impulsions (92).

La mélatonine, neurohormone, régule le rythme circadien et le cycle veille-sommeil. La production quotidienne de mélatonine par l'organisme augmente plus lentement chez les adolescents que chez les enfants. Il y a donc un retard de sécrétion de la mélatonine chez les adolescents par rapport aux enfants (93).

Pour ce qui est des autres neurotransmetteurs du système nerveux central, la neurotransmission excitatrice glutamatergique, est accomplie lors de la période pré-natale et post-natale alors que la transmission inhibitrice GABAergique, particulièrement au niveau du cortex préfrontal, reste en construction pendant l'adolescence (94). En effet, il existe des preuves selon lesquelles, les interactions des récepteurs dopaminergiques NMDA dans le cortex préfrontal (95) n'arrivent à maturité qu'après l'adolescence et sont responsables de la maturation tardive de la neurotransmission GABAergique (96). Le développement retardé de la neurotransmission GABAergique est responsable de l'excitation neurocomportementale incluant l'euphorie et le comportement à risque (90).

### 3. 1. 3. Modifications du comportement socio-affectif

L'adolescence est une période de déséquilibre neuronal causé par la relative maturation précoce de régions cérébrales sub corticales et le délai relatif de maturation des régions préfrontales de contrôle. (Figure 4) La chronologie du développement cognitif suit celle du développement cérébral (7). Il existe donc une asynchronie de maturation des régions socio-émotionnelles (limbique) et de contrôles (pré-frontal). Ceci entraîne chez l'adolescent, par nature, une incapacité à prendre des décisions rationnelles. Dans les situations particulièrement émotionnelles, les émotions affectent les comportements plus intensément que le processus de décision rationnelle (97–99). Des tests comportementaux dans des environnements écologiquement valides montrent, par exemple, que les adolescents prennent plus de décisions risquées en groupe que seul (100). L'approbation sociale des pairs est alors plus importante que le risque en soi. Les comportements à risque sont plus fréquents car le système limbique mûrit plus tôt que le cortex pré-frontal. En effet, le cortex pré-frontal est responsable de l'analyse cognitive, de la pensée abstraite et de la modération du comportement dans les situations sociales. Il promeut donc le contrôle comportemental, la planification et l'évaluation du risque de prise de décision. A contrario, le système limbique, comprenant l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus, est impliqué dans l'expression des émotions et de la motivation, qui sont liées à la survie. Le système limbique régule les fonctions liées au stockage de la mémoire et à la récupération des événements qui invoquent une forte réponse émotionnelle (92). Les neuro-circuits spécifiques à certaines régions du cerveau restant en construction, il est difficile de parvenir à une réflexion critique et rationnelle avant de prendre des décisions complexes. L'adolescent est donc très vulnérable aux comportements à risque du fait de décisions inappropriées.

Face à ces éléments, l'agression neurotoxique, le traumatisme, le stress chronique, l'abus de drogues et les modes de vie sédentaires peuvent avoir un impact négatif durant cette période sensible de la maturation cérébrale (101). Les facteurs environnementaux peuvent alors avoir un effet majeur et durable sur les circuits corticaux lors de cette période de grande vulnérabilité. Par exemple, l'utilisation de cannabis peut causer des changements cognitifs et structurels permanents bien plus importants que ceux notés chez l'adulte consommateur de cannabis (102). Il est retrouvé, chez les adolescents consommateurs de cannabis, un déficit dans l'attention, la mémoire, les fonctions visuo-spatiales et la vitesse de traitement (103). Des différences neuro-anatomiques sont également notées entre les adolescents consommateurs et les

non consommateurs de cannabis. Les adolescents consommateurs ont, notamment, des cortex temporaux et frontaux plus minces (104). Les adolescents consommateurs réguliers présentent, également, une réduction du volume de l'hippocampe, du cortex préfrontal et de l'amygdale et une augmentation du volume du cervelet et du striatum. Enfin, dans certaines études, une réduction du volume de matière grise a été observée au niveau de l'amygdale, du cortex préfrontal, du cortex pariétal et du striatum chez les adolescents consommateurs de cannabis (105,106).

En résumé, à l'adolescence, le processus de maturation consiste donc à une élimination de nombreuses synapses (6) pendant que dans le même temps, il y a une augmentation de la myélinisation de la matière blanche (107). Il existe également des changements dans le système de neurotransmission (108). Il peut être conclu qu'une réorganisation des circuits corticaux se fait pendant l'adolescence et se reflète dans les changements du fonctionnement cognitif et de la régulation des affects qui sont typiques pendant cette période (109).

### 3. 2. Sommeil

Le sommeil se modifie tout au long de l'adolescence. Ces modifications permettent, certes, une adaptation au mode de vie adulte mais semblent surtout être le reflet de modifications cérébrales ayant lieu à l'adolescence.

#### 3. 2. 1. Changements cliniques du sommeil à l'adolescence

La principale modification clinique du sommeil à l'adolescence est un décalage du chronotype vers le soir. En effet, les études retrouvent que les adolescents ont tendance à se coucher et à se lever plus tard que les enfants (101). Les études retrouvent des difficultés accrues aux réveils matinaux (110). Wolfson et Carskadon ont retrouvé sur un échantillon de 3 120 lycéens de Rhode Island que 45% des adolescents de 13 à 19 ans se couchaient après minuit les soirs d'école (111). Le week-end, le pourcentage d'élèves ayant un coucher plus tard que minuit augmentait à 90%. La durée moyenne du sommeil pendant la semaine était de 8,4 heures pour les élèves entrant au collège et de 6,9 heures pour les élèves en fin de lycée (112). Des études réalisées chez des enfants aux États-Unis, au Canada et au Brésil ont montré que l'heure du coucher se faisait progressivement plus tard avec l'âge (111,113,114). Les adolescents ont tendance à s'endormir plus tard que les adolescents plus jeunes, même lorsque les temps de réveil

sont contrôlés par l'école (115,116). Les horaires de sommeil du week-end diffèrent de ceux des jours de semaine. Il est retrouvé chez les adolescents un temps de sommeil diminué pendant l'année scolaire (117,118) et une augmentation du temps de sommeil les week-end probablement en raison d'un manque de sommeil pendant les jours d'école (114,118). Des levers tardifs ont également été signalés pendant les vacances d'été par rapport à la période scolaire. Ceci semble dépendre de l'âge (119). La baisse de la quantité de sommeil associée au retard de la synchronisation du sommeil a été initialement attribuée à la diminution du besoin de sommeil avec l'âge. Cependant, indépendamment de l'âge ou du stade de développement, le temps de sommeil nocturne est resté constant, environ 9 heures (120,121). Ces données indiquent que le besoin de sommeil ne diminue pas (122). Les modifications du sommeil à l'adolescence semblent donc liées à un déplacement du chronotype vers le soir, qui survient généralement vers l'âge de 13 ans (123).

Excepté les modifications cliniques physiologiques du sommeil, d'autres modifications cliniques peuvent être observées. En effet, un certain nombre de facteurs psycho-sociaux affectent le sommeil des adolescents. Ces facteurs psycho-sociaux contribuent au retard du sommeil et au manque de sommeil observés chez les adolescents. Les principaux facteurs modifiant le sommeil à l'adolescence sont : l'heure de début des cours, le statut socio-économique et l'utilisation des médias numériques (124–126).

### 3. 2. 3. Changements liés à la maturation pubertaire

Les adolescents pubères ont signalé une préférence circadienne plus «du soir» par rapport aux adolescents prépubère et cela pour le même niveau scolaire (123). Ces données ont fourni la première preuve de l'implication des processus biologiques dans le retard de la synchronisation du sommeil chez les adolescents. Les enfants les plus matures ont montré une entrée en phase de mélatonine plus tardive. Salti et al. ont retrouvé que la concentration de mélatonine était affectée plus par l'âge pubertaire que par l'âge chronologique (127). Le début de la sécrétion salivaire de mélatonine se faisait environ 1h plus tard chez les adolescents matures (stade de Tanner 5) que chez les sujets prépubères (stade de Tanner 1) (128).

La modification du rythme circadien peut être expliquée de deux façons. D'une part, par une augmentation de la période circadienne, c'est-à-dire, une période de plus de 24 heures (129). D'autre part, ce retard de phase de sommeil peut être expliqué par une

sensibilité accrue à la lumière du soir ou à une diminution de la sensibilité à la lumière du matin pendant le développement pubertaire. Les changements dans le temps d'exposition à la lumière (par exemple, en regardant la télévision ou l'ordinateur en fin de soirée) peuvent influencer le système de chronométrage circadien par le mécanisme de réinitialisation de phase (115,130). Ces hypothèses restent en cours d'exploration.

En résumé, la sécrétion de mélatonine est liée à la maturation pubertaire. Celle-ci est plus tardive chez les adolescents pubères que chez les adolescents non pubères. Il est donc retrouvé, à l'adolescence, une modification du processus circadien, entraînant un décalage du chronotype vers le soir.

### 3. 3. Modifications à l'électro-encéphalogramme

De la même façon que notre cerveau mûrit, le rythme cérébral observé à l'EEG change. De la viabilité au début de l'âge adulte, une multitude de changements se produisent sur l'EEG (131). Selon les études électro-physiologiques : le développement cérébral à l'adolescence est associé, à l'état de veille, à un déclin de l'activité oscillatoire dans les bandes delta (0 à 4Hz) et thêta (4 à 8Hz) et une augmentation dans les bandes alpha (8 à 12Hz) et bêta (12 à 45Hz) (132).

Certaines modifications de l'activité cérébrale du sommeil, à l'adolescence, ont été particulièrement étudiées. Les résultats sur la puissance delta, thêta et SWA sont les plus solides.

#### 3. 3. 1. Puissance delta

- Son rôle dans l'homéostasie du sommeil

Les changements de l'activité delta sont mesurés par des changements dans la puissance delta à l'EEG. La puissance NREM delta à l'EEG (puissance delta) est déterminée par la durée d'éveil précédente. Celle-ci montre un déclin marqué à travers les périodes NREM (NREMPs) (15,133–135). Selon le modèle homéostatique du sommeil (15,134), la puissance du NREM delta à l'EEG est corrélée au processus homéostatique. Les changements dans son intensité servent d'indicateur de l'homéostasie du sommeil. Il reflète, en effet, les processus de récupération du sommeil (15,134). Les propriétés homéostatiques du NREM delta à l'EEG peuvent être résumées comme suit : premièrement, plus le temps passé à être éveillé est élevé, plus le pouvoir delta dans le sommeil diminue pendant la nuit (15,134,136). Deuxièmement, la

puissance delta se produisant dans les siestes diurnes réduit le delta dans le sommeil post-sieste (8).

- Son rôle dans la maturation cérébrale

Le changement à l'EEG du sommeil le mieux établi de l'enfance à l'adolescence est un déclin marqué de l'activité delta-EEG (137,138). Il a été retrouvé que l'activité delta-EEG, indicateur de la profondeur du sommeil, est fortement liée à l'âge : elle atteint un pic dans l'enfance, décline fortement au cours de l'adolescence puis continue de diminuer lentement à l'âge adulte (139). L'évolution longitudinale de la maturation delta EEG n'est donc pas linéaire mais curvilinéaire. La diminution de la puissance delta NREM est initiée entre 11 et 12 ans, s'accroît fortement ensuite puis ralentit vers l'âge de 17 ans (140–142). (Figure 6) Darchia et al. retrouve que la récupération est réalisée plus rapidement et principalement dans le premier NREM du sommeil (NREMP1) (143). La puissance delta dans le NREMP1 est plus élevée aux âges plus jeunes et diminue à l'adolescence. Ainsi, le besoin de sommeil homéostatique s'accumule donc plus vite pendant l'éveil chez les adolescents plus jeunes et se dissipe également plus rapidement pendant le sommeil, comme le montre le NREMP1.

Certains auteurs attribuent les trajectoires du delta à l'EEG aux changements de densité synaptique. Entre 12 et 16 ans, la puissance delta NREM diminue de 60% (8), ce qui indique, selon les auteurs, un taux extrêmement élevé d'élimination synaptique. L'hypothèse de l'élagage synaptique a donc été proposée comme explication possible de ce déclin de puissance delta (138,144–146). Bien que la relation entre la puissance delta et la réduction du nombre de synapses corticales n'ait pas été directement examinée, il existe deux façons par lesquelles l'élagage synaptique peut réduire l'activité EEG à ondes lentes. L'élagage synaptique peut atténuer l'amplitude des ondes lentes, en diminuant non seulement le nombre de neurones oscillant de manière synchrone, mais aussi le besoin de récupération fourni par NREM. Plus précisément, la perte de connectivité entre les neurones réduirait l'intensité de l'activité cérébrale éveillée qui entraînerait une diminution des besoins de récupération via le sommeil, fourni par NREM sleep (142). Il a, en effet, été montré que la récupération du sommeil est fonction de l'intensité de l'activité neuronale de veille ainsi que de la durée d'éveil : processus homéostatique (136,144).

Les trajectoires de puissance delta dans le REM sleep diffèrent de celles de NREM. La puissance delta dans le REM n'augmente pas initialement mais diminue régulièrement de 6 à 16 ans.

### 3. 3. 2. Slow wave activity

- Son rôle dans la plasticité synaptique

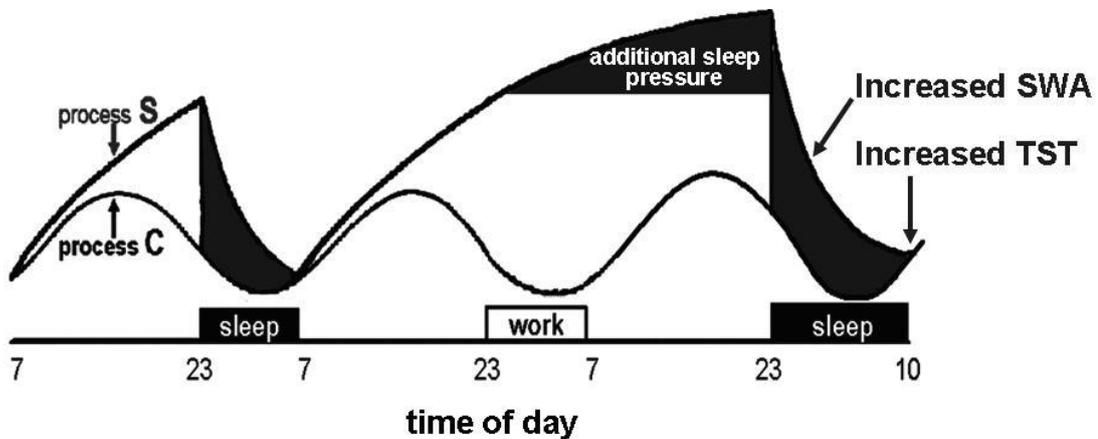
SWA, mesure quantitative de NREM, semble également être en lien avec la plasticité synaptique. En effet, la cartographie de SWA à l'EEG révèle que les régions corticales montrent des signes de changements dans la maturation structurale et comportementale pendant l'enfance et l'adolescence. Les données de l'étude de Kurth et al. (147) suggèrent que le sommeil profond, SWA, chez l'homme est impliqué dans le développement cortical optimisant les performances. SWA atteint un maximum pendant le milieu de l'enfance et décline de façon exponentielle pendant l'adolescence. Les régions corticales montrent que les modifications de SWA se font d'arrière en avant (148). SWA subit un déplacement des régions postérieures à antérieures à travers l'enfance et l'adolescence suivant donc la même évolution temporelle que la maturation corticale (5) et s'adapte au développement des fonctions (149). La distribution topographique de SWA peut prédire le développement spécifique de compétences. Les changements topographiques (timing et localisation) similaires de SWA et d'imagerie lors de la maturation corticale à l'adolescence confortent l'idée selon laquelle les SWA ne reflètent pas seulement les changements globaux de la densité des synapses mais également les aspects régionaux de la maturation corticale (148).

SWA semble être un reflet mais aussi un contributeur de la régulation de la plasticité synaptique (136). En effet, les changements de SWA âge-dépendants sont étroitement associés à la maturation structurale et comportementale mais précèdent toutefois les compétences et la maturation de matière grise de 3,7 années (147).

- Son rôle dans la régulation homéostatique

Le lien entre régulation homéostatique du sommeil et régulation homéostatique de la force synaptique est discuté. L'insomnie est associée à une nette augmentation de la force ou poids synaptique, mécanisme impliqué dans la régulation homéostatique. À l'inverse, le sommeil permet une renormalisation de la force synaptique (150–153). Cette renormalisation est permise grâce à SWA (153,154). SWA joue, en effet, un rôle important dans la force synaptique mais aussi dans sa régulation (136). SWA a donc une

implication dans la régulation homéostatique : elle augmenterait lorsque la force synaptique est importante, notamment après un éveil prolongé. (Figure 5) Plus la force synaptique est importante, plus il existerait, donc, de Slow Wave dans le sommeil.



**Figure 5.** SWA et régulation du sommeil d'après Borbély & Achermann.

Process S : processus homéostatique; Process C : processus circadien; SWA : Slow Wave Activity; TST : Total Sleep Time.

### 3. 3. 3. Métabolites cérébraux

Les changements de maturation cérébrale à travers l'adolescence pourraient également être décrits par des modifications du taux de métabolites cérébraux. Deux modèles complémentaires sont proposés :

Feinberg et al. proposent un modèle : le sommeil lent, NREM, notamment SWA, reflète le processus par lequel le taux de métabolites, produit par l'activité du cerveau éveillé, est réduit (134,155). La quantité de NREM nécessaire est déterminée par la durée d'éveil antérieure et l'intensité de l'activité cérébrale à l'état d'éveil. L'intensité de NREM étant indexée au taux de métabolites cérébraux, ces auteurs (145) suggèrent que les changements de taux de métabolites cérébraux sont fonction de l'âge. Ces changements sont proportionnels à ceux observés, en fonction de l'âge, pour la densité synaptique. Des niveaux plus élevés de densité synaptique produiraient une activité neuronale plus intense et, par conséquent, un taux élevé de métabolites cérébraux à l'éveil. Cela augmenterait le besoin de récupération du sommeil, c'est-à-dire le NREM delta dont SWA.

Le modèle de Tononi et Cirelli suppose que le besoin en sommeil pour la récupération neuronale résulte d'une augmentation du poids ou de la force synaptique pendant l'état d'éveil (156). Le poids synaptique est inversé par l'escalade synaptique

vers le bas pendant le sommeil NREM delta. Quels que soient les mécanismes neuronaux sous-jacents, l'augmentation du NREM delta EEG dans l'enfance et la petite enfance devrait refléter la prolifération synaptique. Inversement, la diminution du pouvoir NREM delta à l'adolescence serait due à l'élimination synaptique par ses effets sur le taux de métabolites cérébraux et la force synaptique.

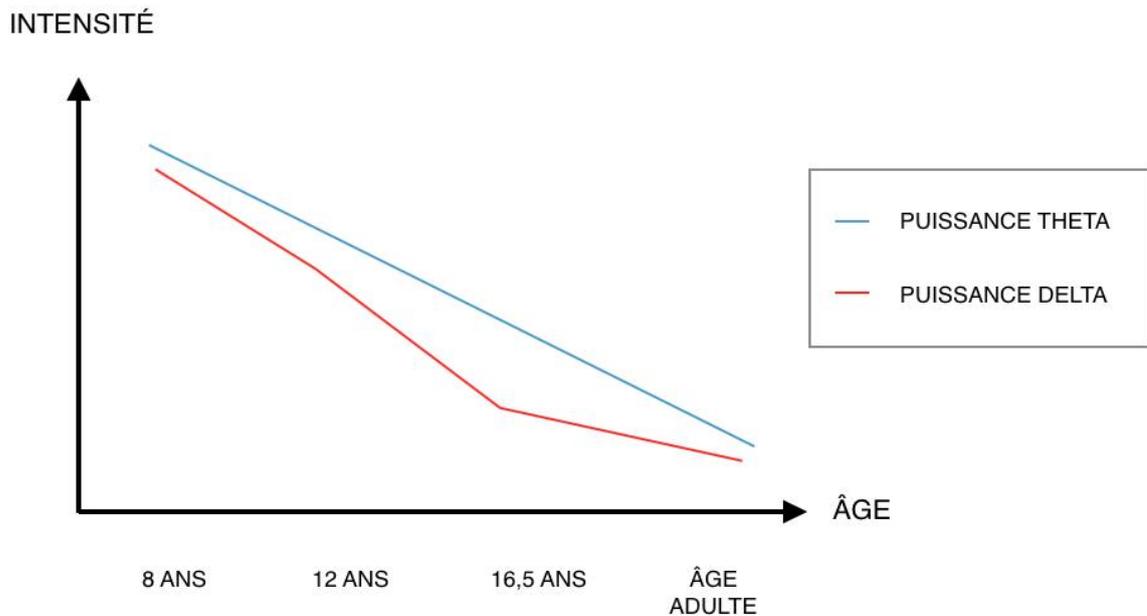
Il a, en effet, été montré que les changements dans le taux de métabolites cérébraux montrent des parallèles intéressants avec l'élagage neuronal. Des études de TEP imagerie ont retrouvé que le taux de métabolisme du cerveau croissait rapidement pendant la petite enfance, demeurait élevé pendant l'enfance et diminuait d'environ 50% pendant l'adolescence (157). Il a été noté que les trois indices importants du développement cérébral : densité synaptique, taux de métabolites cérébraux et activité NREM delta EEG, correspondent aux trajectoires d'un modèle de distribution gamma (une distribution de probabilité statistique commune). Il a été montré que le déclin de la densité synaptique et du métabolisme cérébral d'éveil est parallèle au déclin de l'amplitude des ondes delta pendant l'adolescence : pic dans la première décennie de la vie puis diminution pendant l'adolescence (145). Ceci suggère que ces processus peuvent représenter des composantes biologiquement liées du développement cérébral (145).

En résumé, le NREM delta EEG, notamment SWA, peut refléter le mécanisme sous-jacent de la maturation cérébrale. En effet, ces deux mesures du rythme cérébral montrent le même schéma de maturation que les changements métaboliques et synaptiques. Ils seraient des marqueurs de bonne récupération du sommeil, des marqueurs homéostatiques du sommeil, mais également des marqueurs de la maturation cérébrale. En effet, leur intensité serait fonction de l'importance de l'élagage synaptique. De telles preuves sont d'importance particulière car elles démontrent le potentiel de l'EEG comme un outil pour l'évaluation du développement neurologique à l'adolescence.

### 3. 3. 4. Puissance thêta

NREM thêta à l'EEG (activité EEG dans la gamme de fréquence thêta) semble également être corrélé au processus homéostatique (141,158) avec des propriétés dépendants de l'âge (141,159,160). NREM thêta (puissance thêta) ressemble, en effet, à la puissance delta. La puissance thêta EEG, tout comme la puissance delta EEG, diminue de façon abrupte et significative à l'adolescence. (Figure 6) Alors que les

courbes d'âge de la puissance delta différent en NREM et REM sleep, les courbes d'âge thêta sont similaires dans les deux cas, en suivant à peu près la trajectoire d'âge de la puissance delta en NREM. Il est donc retrouvé entre le NREM delta et thêta des similitudes dans les propriétés biologiques : ils diminuent pendant le NREM sleep (141), augmentent après une privation de sommeil (158), déclinent après une sieste (161) et diminuent intensément pendant l'enfance et l'adolescence (140).



**Figure 6.** Puissance delta et thêta en NREM

En résumé, les enfants accumulent un besoin de sommeil homéostatique plus rapidement ; par conséquent, le taux de récupération au début du sommeil est élevé. L'accumulation en besoin de sommeil homéostatique devient plus lente à mesure que les enfants grandissent. La lente accumulation de facteurs chimiques neurologiques positionne les adolescents plus bas sur la courbe de récupération, ce qui se reflète par la diminution de puissance delta dans le NREM et par le déclin du SWA (141,142). Cette lente accumulation de la force homéostatique du sommeil chez les adolescents leur permet de rester éveillés plus longtemps (162). Il a été proposé que, chez les adolescents, cette plus grande tolérance à l'éveil prolongé faciliterait la transition vers les modes de vie des adultes (162,163). Il semble que ces modifications soient liées à l'élagage synaptique. Ces résultats corroborent donc l'hypothèse selon laquelle les changements développementaux du processus de régulation du sommeil pourraient

physiologiquement induire un retard de phase du sommeil chez les adolescents par modification du processus homéostatique (128).

### 3. 3. 5. Changements liés à la maturation pubertaire

L'apparition des capacités de reproduction et le déclin du sommeil delta à l'EEG durant l'adolescence représentent des signes fondamentaux de la maturation cérébrale (164). Plusieurs études ont été consacrées à l'examen d'une possible relation causale entre ces deux processus.

Dans un premier temps, il a été évalué si le déclin du sommeil delta était fonction du sexe. Il a été rapporté que le moment du déclin du pouvoir delta à l'adolescence montrait des différences liées au sexe (8). Dans l'étude de Feinberg, après un an d'étude longitudinale, il a été retrouvé que la puissance NREM delta à l'EEG commençait à diminuer plus tôt chez les filles que chez les garçons. Les différences entre les sexes dans le déclin du pouvoir delta ont été confirmées après quatre enregistrements semestriels (165). Ces données suggèrent donc qu'un déclin du delta a lieu plus précocement chez les filles que chez les garçons. Cependant, ces pentes de déclin ne diffèrent pas selon le sexe.

Dans un deuxième temps, il a été évalué si ces différences de sexe étaient liées à des différences de maturation pubertaire. Carskadon et ses collègues ont étudié ce point dans une étude longitudinale. Ils ont trouvé une corrélation significative entre le déclin du delta et la maturation pubertaire (166). Ils ont également rapporté que cette relation était indépendante de l'âge. Des travaux plus récents du même groupe ont de nouveau rapporté la forte corrélation entre le déclin du delta du NREM et l'augmentation des stades de Tanner (160). Dans une étude longitudinale, Feinberg et ses collègues examinent la relation entre le déclin du delta et la maturation pubertaire sur un suivi de plusieurs années. Il est retrouvé une relation étroite entre le taux de déclin du delta et le taux de maturation pubertaire mesurée par la classification de Tanner (165). Cependant, avec l'effet âge statistiquement contrôlé, la relation entre le déclin du delta et le stade de Tanner n'était plus significative. Des données supplémentaires provenant des mêmes sujets (167) ont montré que, bien que le taux de déclin du delta ne soit pas associé au taux de maturation pubertaire, la synchronisation des deux processus de maturation était liée. Une relation significative a été observée entre l'âge de la maturation pubertaire la plus marquée et l'âge du déclin le plus important du delta à l'EEG. Il a été, à nouveau, démontré que cette relation temporelle était indépendante des différences de sexe. De

plus, il a été trouvé que la maturation thêta NREM était associée significativement avec le moment de la maturation pubertaire. Ainsi, les résultats de cette étude soutiennent davantage un lien entre la maturation pubertaire et le développement du cerveau.

En résumé, les données scientifiques indiquent que le moment de la maturation cérébrale chez l'adolescent, représenté par le déclin à l'EEG de NREM delta, est significativement lié au moment de la maturation pubertaire. Cependant, une enquête plus approfondie est nécessaire pour clarifier le lien ou non entre ces processus. Lors de la maturation pubertaire, il est donc noté une modification du processus homéostatique, en plus de la modification du processus circadien, retrouvé précédemment par une diminution du taux de mélatonine. Le changement de ces deux processus, entraînerait donc, chez les adolescents, un décalage du chronotype vers le soir.

## 4. Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie qui touche moins de 1% de la population générale et se déclare le plus souvent entre 15 et 25 ans. Depuis plus de trente ans, le paradigme dominant pour expliquer les contributions environnementales de la schizophrénie est l'hypothèse neuro-développementale (168). L'origine du trouble repose sur des interactions entre les gènes et les facteurs environnementaux. On peut distinguer une hypothèse neuro-développementale précoce, c'est-à-dire concernant les possibilités de perturbations du neuro-développement au cours de la vie intra-utérine, et une hypothèse portant sur des anomalies neuro-développementales plus tardives, pouvant survenir au moment de l'adolescence (169).

Selon le DSM V, la schizophrénie correspond à deux ou plus des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé et symptômes négatifs (170). Ces symptômes doivent persister pendant au moins 6 mois et modifier significativement un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement. Ils ne doivent pas être des effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale. Un trouble thymique doit également être exclu.

Il s'agit d'une maladie apparaissant à l'adolescence. Nous avons donc cherché à décrire la maturation cérébrale à l'adolescence dans la schizophrénie et plus spécifiquement ensuite son lien avec le sommeil.

### 4. 1. Physiopathologie de la maturation cérébrale dans la schizophrénie

Les anomalies cérébrales structurelles puis fonctionnelles ont été étudiées et explorées dans de nombreuses études. Certains éléments sont maintenant bien identifiés comme variants dans la schizophrénie par rapport à la population générale. Nous nous sommes intéressés, plus précisément, à certaines anomalies.

#### 4. 1. 1. Maturation cérébrale

##### 4. 1. 1. 1. Modifications anatomiques

- Défaut d'élagage synaptique

Les méta-analyses s'intéressant aux études d'imagerie cérébrale ont retrouvé de façon systématique une diminution de la matière grise avec un élargissement ventriculaire chez les patients présentant une schizophrénie par rapport aux sujets sains (11,171,172).

Cette diminution de la matière grise est signe d'un élagage synaptique défailant à l'adolescence dans cette population, selon les auteurs.

Chez les patients entrant dans la schizophrénie, une réduction progressive de matière grise a été également observée (173). Ceci pourrait représenter une exagération du processus d'élagage synaptique observé durant l'adolescence normale. Une étude a comparé les imageries de patients par rapport à celles des jumeaux sains. Les jumeaux sains, de ces patients entrant dans la maladie, présentaient également une réduction du volume de matière grise (174). Cependant, il était retrouvé une normalisation de la réduction en matière grise préfrontale et temporale vers la fin de l'adolescence chez les jumeaux sains. Un développement anatomique aberrant pendant l'adolescence peut donc être influencé génétiquement, mais des facteurs environnementaux peuvent donc également jouer un rôle.

Dans l'étude de Gogtay et al. sur la cohorte de patients UHR (13), les auteurs concluent qu'il peut y avoir des changements progressifs dans la matière grise et la matière blanche permettant de distinguer les sujets ayant développé une psychose de ceux qui n'en ont pas développé, indiquant l'apparition de changements anatomiques tardifs qui peuvent être liés à la manifestation de psychose (175). Les résultats de ces études convergent donc vers l'hypothèse selon laquelle dans la schizophrénie, il y a un élagage synaptique excessif pendant l'adolescence qui conduit à une réduction du volume de matière grise.

- Anomalie thalamique

Plus spécifiquement au sein de la substance grise, plusieurs études ont retrouvé une diminution bilatérale du thalamus, structure impliquée dans le sommeil, chez les patients présentant une schizophrénie (176,177). Ces résultats ont également été retrouvés chez les sujets à risque génétique (178), suggérant que les anomalies thalamiques pourraient précéder l'entrée dans la psychose.

#### 4. 1. 1. 2. Elagage synaptique et génétique

Des études génétiques ont montré auparavant, sans pouvoir l'expliquer, une association entre la schizophrénie et une large portion du génome située sur le chromosome 6, appelé locus CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) (179–183). Une étude publiée dans Nature en 2016 a évalué les profils génétiques des patients avec schizophrénie. Un gène de cette portion d'ADN a été retrouvé comme lié au risque de

développer une schizophrénie. Ce gène code pour le complément C4. Cette étude montre qu'une variation génétique sur le gène C4 est responsable d'une expression accrue en complément C4. Cette surexpression est associée à une réduction du nombre de synapses. Les auteurs font l'hypothèse que la surexpression des protéines C4, à un moment du développement cérébral, aboutit à un élagage synaptique excessif par rapport à celui réalisé pendant la maturation cérébrale à l'adolescence. Cette anomalie génétique permettrait de comprendre la physiopathologie de la schizophrénie (184).

#### 4. 1. 1. 3. Modifications de la neurotransmission

Les contributions de Hoftman et Lewis (185) et O'Donnell (186) montrent que des modifications majeures dans la neurotransmission GABAergique, glutamatergique et dopaminergique et leurs interactions pendant la période de l'adolescence, pourraient être anormales dans la schizophrénie. Le cortex préfrontal et l'hippocampe sont des régions touchées dans la schizophrénie. Les neurotransmetteurs impliqués comprennent la dopamine, le glutamate et le GABA (187,188). La dopamine est cruciale pour moduler la transmission du glutamate excitateur et du GABA inhibiteur (189). Il a, en effet, été proposé que la modulation de l'équilibre excitation-inhibition dans le cortex pré-frontal et l'hippocampe par la dopamine mûrit pendant l'adolescence. L'article d'O'Donnell résume les changements dans la neurotransmission dopaminergique dans le cortex des rongeurs, mettant en évidence les altérations profondes dans les propriétés de la neurotransmission dopaminergique, et l'interaction avec les interneurons GABAergiques au cours de l'adolescence. Les données de cette étude démontrent que les agonistes D2 sont fortement excitateurs sur les interneurons à dopage rapide dans le cortex adulte (186). Par contre, chez les rats juvéniles, ils ont un effet faible ou nul, suggérant que l'équilibre d'inhibition-excitation avec le cortex préfrontal est affiné à l'adolescence. Le cortex pré-frontal a été étudié dans des modèles animaux de schizophrénie (190); une hypothèse possible est qu'il existe une maturation anormale de l'équilibre excitation-inhibition au cours de l'adolescence dans la schizophrénie. L'article de Hoftman et Lewis s'intéresse à la maturation des circuits glutamatergiques et GABAergiques à différents stades de développement et identifie les fenêtres potentielles de vulnérabilité (185).

#### 4. 1. 2. Activité cérébrale à l'état d'éveil

L'hypothèse de déconnexion a été avancée comme processus psychopathologique de la schizophrénie. Ceci a été proposé en soulignant que les

interactions réduites de certaines régions du cerveau pouvaient provenir d'une connectivité axonale anormale (191). Les études en IRM cérébrale fonctionnelle ont montré des interactions fonctionnelles réduites entre certaines régions du cerveau (192). Le terme initial de déconnexion a alors été modifié pour le terme de disconnectivité. Ceci ayant pour but de souligner que la connectivité fonctionnelle et anatomique n'est généralement pas réduite mais peut aussi être augmentée de façon anormale dans la schizophrénie.

- Rythme cérébral d'éveil

Sur le plan de l'activité cérébrale, il a été retrouvé différentes anomalies dans plusieurs bandes de fréquences dans la schizophrénie. Les données actuelles ne permettent que des éclaircissements limités.

Dans la revue de Boutros et al., le résultat le plus cohérent était celui d'une augmentation prépondérante des rythmes lents, delta et thêta, à l'état d'éveil chez les patients schizophrènes (193). La méta-analyse de Galderisi et al. retrouve pour la plupart des résultats de l'EEG à l'état d'éveil chez des sujets atteints de schizophrénie : une augmentation des activités lentes, delta et thêta, ainsi que des activités rapides, bêta, et une diminution de la puissance alpha (194). Ceci était initialement attribué aux effets des traitements neuroleptiques. Mais des études ont montré que l'activité des ondes lentes est encore plus marquée chez les patients non traités (195) et est également présente chez les jeunes à risque génétique de schizophrénie (196).

- Synchronie neuronale

Les perturbations de la maturation cérébrale sont présentes dès les symptômes prodromiques selon Uhlhaas et Singer (132). Ils soulignent que la synchronisation des oscillations neurales n'apparaît qu'à la fin de l'adolescence. En conséquence, selon les auteurs, dans la schizophrénie, il pourrait y avoir un défaut d'expression des paramètres importants de synchronie neuronale pendant l'adolescence, provoquant l'apparition de la psychose et contribuant aux déficits cognitifs.

La schizophrénie est associée à un déficit largement répandu dans la génération et la synchronisation de l'activité rythmique. Dans l'ensemble, les données suggèrent que la schizophrénie est associée à une réduction d'activité oscillatoire. Cette réduction de l'activité oscillatoire est dérivée des mesures d'amplitude de l'activité spectrale dans les études EEG et EMG. L'amplitude de ces signaux représente l'activité neuronale qui

résulte des décharges synchrones et périodiques de milliers ou de millions de neurones et des événements synaptiques associés. Elle augmente avec le nombre de neurones synchrones actifs et avec la précision de la synchronie. Les amplitudes réduites pourraient refléter une baisse de neurones participants (197), une connectivité synaptique diminuée (198) et/ou une synchronie en baisse. Ce dernier pourrait être le résultat d'anomalies dans les réseaux générant un rythme d'interneurones inhibiteurs (199) ou des déficits dans les voies médiatrices de la synchronisation à longue distance telles que des perturbations de la transmission glutamatergique (200) et/ou des anomalies de la myélinisation ou de la topologie cortico-corticale à longue distance. Cependant, d'autres facteurs peuvent également contribuer à réduire l'amplitude des oscillations de la schizophrénie. Les oscillations neuronales et leur synchronisation dépendent des états centraux du système nerveux, tels que le niveau d'excitation et d'attention (201). En conséquence, les altérations de ces variables d'état pourraient également influencer les oscillations neuronales, mais l'influence de ces facteurs n'a pas encore été systématiquement examinée.

Certaines études ont trouvé des déficits dans la synchronisation locale ainsi qu'à longue distance chez des patients atteints de schizophrénie (202–204). Les résultats préliminaires obtenus grâce à l'EEG ont mis en évidence des altérations de la synchronisation de phase aux fréquences bêta et gamma (203,205). La synchronisation de phase est un mécanisme efficace pour l'intégration des réponses neuronales et pourrait donc constituer un mécanisme de disconnectivité fonctionnelle des réseaux à grande échelle dans la schizophrénie (206). Finalement, en raison de leur caractère quantifiable, les anomalies de l'activité oscillatoire pourraient devenir un marqueur diagnostique précieux.

La synchronisation neuronale a également été étudiée dans des modèles animaux qui imitent l'observation de la disconnectivité fonctionnelle dans les données EEG/MEG. Sigurdsson et al. ont mesuré la synchronisation entre l'hippocampe et le cortex préfrontal pendant la mémoire de travail chez les souris Df (16) A +/- qui fournissent un modèle génétique pour la microdélétion sur le chromosome 22 humain (22q11.2) (207). La microdélétion 22q11.2 est l'un des plus importants facteurs de risque génétique connus pour la schizophrénie (208). Les souris porteuses de la microdélétion étaient caractérisées par une altération de la performance en mémoire de travail, étroitement corrélée avec un blocage de phase réduit des oscillations thêta-bande entre les cellules préfrontal et hippocampique, suggérant que le risque génétique pour la

schizophrénie impacte les interactions neuronales. Cet élément est donc en faveur d'une modification de l'activité cérébrale dans la schizophrénie perturbant la synchronie neuronale.

## 4. 2. Sommeil et schizophrénie

La maturation cérébrale, à l'adolescence, se reflète dans le sommeil. Nous cherchons donc à décrire, à travers une lecture attentive de la littérature, les troubles du sommeil dans la schizophrénie et leurs liens avec la maturation cérébrale

### 4. 2. 1. Les troubles du sommeil dans la schizophrénie

Les troubles du sommeil sont présents chez 30 à 80% des patients présentant une schizophrénie (12). L'insomnie est une plainte importante qui doit être considérée comme une des principales causes de l'altération de la qualité de vie. Les troubles du sommeil ont été récemment reconnus comme un contributeur potentiel à l'apparition et au maintien du trouble et comme une cible possible pour l'intervention (209,210).

La question des troubles du sommeil précédant l'émergence de symptômes psychotiques se pose. Cependant, les troubles du sommeil peuvent tout aussi bien émerger secondairement (après exposition aux traitements médicamenteux ou conséquence de modifications cérébrales dans le trouble schizophrénique) ou constituer des symptômes comorbides d'un trouble de l'humeur. Les données actuelles de la littérature sont plutôt en faveur de l'hypothèse selon laquelle les troubles du sommeil précèdent l'émergence d'une schizophrénie. En effet, ils sont présents chez les patients naïf de traitement médicamenteux et sous traitement (211) et chez les patients avec et sans symptômes thymiques co-morbides (212). Ils sont associés à l'augmentation de la sévérité de la maladie (12). Et ils précèdent souvent une rechute (213).

Récemment, était publié la méta-analyse de Chan et al. incluant 31 études, rassemblant 574 patients et 515 sujets sains de 1968 à janvier 2014 (211). Celle-ci s'intéresse au sommeil chez les patients avec schizophrénie. Le sommeil est évalué par polysomnographie dans le groupe de sujets avec schizophrénie par rapport aux témoins sains. Dans un deuxième temps, la population de patients avec schizophrénie est divisée en quatre sous-groupes : naïf de traitement; avec un arrêt récent des traitements de moins de huit semaines; depuis plus de huit semaines; sous traitement antipsychotique.

Nous nous sommes appuyés sur les données de cette méta-analyse pour décrire l'état des connaissances actuelles sur les troubles du sommeil dans la schizophrénie.

#### 4. 2. 1. 1. Résultats sur la continuité du sommeil

Les patients atteints de schizophrénie, quelque soit le sous-groupe, présentaient un temps total de sommeil (TST) et une efficacité du sommeil (SE) significativement plus bas, une latence de sommeil (SOL) et un temps total d'éveil (WASO) plus longs. L'augmentation de la latence d'endormissement (SOL) était présente également dans le sous-groupe de patients sous traitement antipsychotique. Ceci montre que les traitements antipsychotiques n'auraient pas d'efficacité sur la latence d'endormissement.

Dans cette méta-analyse, l'application de l'heure du coucher et du réveil précoces dans un laboratoire du sommeil est discutée car pouvant mener à une surestimation du SOL. Cependant, une étude comparant les habitudes de sommeil des patients avec schizophrénie et des contrôles sains pendant un mois (214) a montré que le SOL était significativement plus long dans la schizophrénie, suggérant que le laboratoire de sommeil ne pouvait pas expliquer la latence d'endormissement (SOL) prolongée dans la schizophrénie.

#### 4. 2. 1. 2. Résultats sur l'architecture du sommeil

- Le sommeil paradoxal

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent qu'il existe une diminution de REM sleep et de la latence de REM (REML) et une augmentation de la densité de REM (REMD) dans la schizophrénie, bien qu'il existe une possible influence des antipsychotiques et de leur retrait. Les anomalies du sommeil paradoxal semblent être différentes dans la schizophrénie, le trouble dépressif majeur et l'insomnie primaire, ce qui suggère que les mécanismes sous-jacents sont différents. Il n'y a pas eu de données longitudinales dans la schizophrénie pour évaluer si la diminution du sommeil paradoxal est un phénomène d'état ou de trait ou uniquement un effet médicamenteux. (Tableau 2)

Dans l'étude des sous-groupes, les auteurs retrouvent une diminution de REM sleep chez les patients sous traitement médicamenteux par rapport aux sujets sains. Mais cette différence n'était pas présente chez les patients naïfs de traitement ou à distance de traitement. Les résultats suggèrent que la diminution du sommeil paradoxal peut être un effet médicamenteux. Par conséquent, il est important de prendre en compte la présence de traitement antipsychotique dans les études futures du sommeil paradoxal dans la schizophrénie (Tableau 2).

Cette méta-analyse a également évalué le sommeil paradoxal chez les patients avec une maladie évoluant depuis plus et depuis moins de trois ans. Il était retrouvé, chez les patients avec une maladie évoluant depuis plus de 3 ans, une normalisation du raccourcissement du REML avec l'évolution de la maladie. Un raccourcissement du REML est observé dans le trouble dépressif (215) mais pas dans l'insomnie primaire (216), suggérant que le REML raccourci peut être associé à des symptômes dépressifs, mais pas à une perturbation du sommeil. Les symptômes dépressifs sont fréquents au stade précoce de la schizophrénie (217), tandis que les patients présentant une longue maladie sont plus susceptibles d'avoir des symptômes négatifs, y compris un émoussement affectif, ce qui pourrait expliquer la normalisation du REML pendant la progression de la maladie.

- Le sommeil lent

Pour ce qui est du NREM sleep, les patients atteints de schizophrénie, tous sous-groupes confondus, présentaient une réduction de N2, N3 et SWS. Dans le trouble dépressif majeur et l'insomnie primaire, il est noté une diminution de SWS (215). Dans la dépression, la réduction de SWS persiste pendant la rémission et est présente chez les patients à haut risque, ce qui suggère qu'il est plus susceptible d'être un phénomène de trait (215).

Il a été démontré que le déficit SWS est corrélé aux symptômes négatifs (218), aux troubles cognitifs (219,220). Mais ces caractéristiques peuvent ne pas prédominer chez les patients naïfs de médicaments. Ceci expliquerait que dans le sous groupe de patients naïfs de traitement, il n'y ait pas de différence significative de SWS. D'autres études, chez des patients naïfs de traitement avec une évaluation des symptômes négatifs et cognitifs, seraient utiles.

Il a été démontré que plus de la moitié des patients avec schizophrénie présentaient une évolution de la maladie avec des symptômes négatifs et cognitifs (221). Il a été retrouvé que le déficit SWS est étroitement lié aux mécanismes neurobiologiques sous-jacents des déficits des fonctions exécutives et des symptômes négatifs de la schizophrénie (222,223).

#### 4. 2. 1. 3. Effets médicamenteux

Comme dans la revue précédente sur le sujet de Chouinard et ses collègues (224), dans cette méta-analyse, l'hétérogénéité entre les études était statistiquement

significative pour tous les paramètres de la polysomnographie, suggérant que le nombre, le type et la posologie des antipsychotiques ainsi que la durée d'arrêt pourraient induire des changements du sommeil. L'analyse du modérateur par le nombre de semaines de retrait des antipsychotiques a montré que les anomalies dans l'architecture du sommeil se normalisaient avec la durée du sevrage pendant huit semaines ou plus (Tableau 2).

			<b>Groupe naïf de traitement</b>	<b>Groupe sans traitement récent (&lt;8 semaines)</b>	<b>Groupes sans traitement depuis au moins 8 semaines</b>	<b>Groupe avec traitement</b>
<b>Effectifs (patient/contrôle)</b>			40/35	116/107	36/36	31/33
<b>Continuité du sommeil</b>		<b>TST</b>	Diminué	Diminué	Diminué	NS
		<b>SOL</b>	Augmenté	Augmenté	Augmenté	Augmenté
		<b>SE</b>	Diminué	Diminué	Diminué	NS
		<b>WASO</b>	Augmenté	Augmenté	Augmenté	NS
<b>Architecture du sommeil</b>	<b>Sommeil paradoxal</b>	<b>REM</b>	NS	NS	NS	Diminué
		<b>REML</b>	NS	Diminué	NS	Diminué
	<b>Sommeil lent (NREM)</b>	<b>N1</b>	NS	Augmenté	NS	NS
		<b>N2</b>	NS	Diminué	NS	Augmenté
		<b>N3</b>	NS	Diminué	NS	NS
		<b>SWS</b>	NS	Diminué	NS	NS

Abréviations : NS : non significatif; TST : Total Sleep Time; SOL : Sleep Onset Latency; SE : Sleep Efficiency; WASO : Wake After Sleep Onset; REM : Rapid-Eye-Movement; REML : REM Latency; NREM : Non Rapid-Eye-Movement; N1 : stade N1, N2 : stade N2; N3 : stade N3; SWS : Slow Waves Sleep.

**Tableau 2.** Résultats significatifs de la méta-analyse de Chan et al. sur la continuité et l'architecture du sommeil dans trois groupes de patients avec schizophrénie par rapport au groupe contrôle. (211)

#### 4. 2. 1. 4. Résultats sur le rythme cérébral

Selon la méta-analyse de Chan et ses collègues, seules dix études ont examiné les ondes delta par différentes méthodes quantitatives. Les résultats sont contradictoires. Deux études (218,225) suggèrent une réduction des ondes delta mais quatre études ne retrouvent pas cette diminution (226–229). Deux études suggèrent une réduction de

l'amplitude des ondes delta (225,228) mais une non (226). Enfin, deux études montrent une réduction de la puissance delta mais deux autres ne la retrouvent pas (230,231).

En résumé, la méta-analyse de Chan et al. montre que les patients présentant une schizophrénie ont un sommeil perturbé dans sa continuité et son architecture par rapport à la population générale. Les patients naïfs de traitement ont un sommeil perturbé dans sa continuité mais pas dans son architecture. La continuité du sommeil et son architecture sont affectés par les traitements antipsychotiques. Les patients sous traitement antipsychotique ont une augmentation de la latence d'endormissement (SOL) et du stade N2 et une diminution de REM. La latence d'endormissement (SOL) est augmentée chez les patients atteints de schizophrénie et n'est pas améliorée par les traitements antipsychotiques, suggérant une perturbation sous-jacente du rythme circadien et/ou homéostatique nécessitant une intervention différente des antipsychotiques. Le déficit en SWS se majore à mesure que la maladie progresse et est associé aux symptômes négatifs et cognitifs. La latence de REM est diminuée dans la schizophrénie évoluant depuis moins de trois ans. Cet effet est possiblement lié aux symptômes dépressifs présents au début de la maladie. Les résultats sur les ondes delta sont quant à eux inconsistants.

#### 4. 2. 2. Le rythme circadien dans la schizophrénie

- Mélatonine et paramètres vitaux

Des anomalies du rythme circadien ont été rapportées dans la schizophrénie, mais les résultats sont contradictoires (232). Une étude s'est intéressée à la variation de la température corporelle chez les patients avec schizophrénie. Il a été retrouvé une désynchronisation des rythmes : température, pouls et tension artérielle. Cependant, cette étude a été menée en ambulatoire, les données ayant donc pu être influencées par des effets confondants (233). Dans certaines études, l'analyse de la sécrétion de mélatonine a montré une variation circadienne émoussée, bien qu'une exposition incontrôlée à la lumière avant la collecte des données ait pu entraîner un biais dans ces résultats (234–236). Cette modification de sécrétion de la mélatonine peut s'expliquer par la calcification de la glande pinéale présente chez les patients présentant une schizophrénie (237–240). D'autres études ont rapporté une avance de phase de la

température corporelle (241) et de la mélatonine (242). Ces rythmes avancés sont surprenants si l'on considère que les études sur le sommeil chez les patients avec schizophrénie ont retrouvé un retard de phase (212,243,244) et un décalage vers le soir (232,245) par rapport à la population contrôle.

- Implication génétique

D'après la revue de Karatsoreos, il existe des preuves indiquant des liens étroits entre la perturbation de l'horloge circadienne et la schizophrénie (246). Johansson et ses collègues ont évalué l'expression circadienne des gènes CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et de sept autres gènes impliqués dans le rythme circadien (247). Il s'agissait d'une étude de gènes chez des patients présentant un premier épisode délirant évoluant vers une schizophrénie. Des niveaux inférieurs d'expression de l'ARNm des gènes CLOCK ont été observés chez les patients avec schizophrénie par rapport aux sujets témoins dans les cellules sanguines mais pas dans les cultures de fibroblastes. Ces résultats suggèrent donc une altération de l'horloge circadienne dans la schizophrénie. Cette altération semble liée à la maladie et non à un effet médicamenteux puisque présente chez les patients avant traitement psychotrope. Certains polymorphismes du gène CLOCK ont été étudiés dans la schizophrénie. L'allèle C de rs1801260 était retrouvée comme associée à un risque de schizophrénie dans la population de patients japonais (n=145) (248) et de patients chinois (n=148) (249). Une étude tentant de reproduire ce résultat dans un échantillon de patients japonais plus important (n=733) a évalué six polymorphismes nucléotidiques différents dont rs1801260 (250). Cependant, cette n'étude n'a pas réussi à reproduire ce résultat. Des résultats négatifs ont également été observés par Mansour et ses collègues, dans une étude évaluant dix polymorphismes nucléotidiques du gène CLOCK (251). Enfin, une étude s'est intéressée à la répétition de CAG codant pour une partie de la région C terminale de la protéine CLOCK. Aucune variation dans la longueur de la répétition de CAG n'a été observée dans cette population indienne de patients avec schizophrénie (252).

En résumé, les résultats sur l'origine génétique de la perturbation du rythme circadien dans la schizophrénie ne sont pas concluants.

#### 4. 2. 3. Les troubles du sommeil dans le premier épisode délirant

Les troubles du sommeil sont retrouvés comme les symptômes prodromaux les plus communs (253). Plusieurs études ont évalué et cherché à déterminer la nature des troubles du sommeil dans le premier épisode psychotique.

##### 4. 2. 3. 1. Prévalence

Quatre études ont exploré les principaux symptômes décrits avant l'apparition de la psychose.

Yung et McGorry ont interrogé 21 sujets présentant un premier épisode psychotique, dont 100% ont rapporté avoir eu des troubles du sommeil pendant la période prodromique (253). Dans cette étude, tous les participants ont signalé des troubles du sommeil dans la phase prodromique et, parmi ceux-ci, 10 patients notaient une diminution du sommeil, cinq rapportaient des rythmes circadiens altérés et six présentaient une hypersomnie (253).

Dans une autre étude, Tan et Ang ont étudié les symptômes prodromiques chez le personnel militaire (n=30) et ont trouvé que 77% des personnes interrogées ont signalé des troubles du sommeil pendant la période précédant leur premier épisode psychotique (254).

De même, Gourzis et al. ont évalué 100 personnes récemment hospitalisées pour leur premier épisode psychotique. 21% des patients ont signalé une perturbation du sommeil au cours de la période précédant leur admission (255).

Iyer et al. ont retrouvé, quant à eux, que 65% de leur échantillon (n=128) souffraient de troubles du sommeil pendant la période prodromique (256).

Dans une étude examinant les facteurs de risque de suicidalité dans la phase prodromique de la schizophrénie, Andriopoulos et al. ont trouvé que 33% de leur échantillon total (n=106) présentait des troubles du sommeil pendant la période précédant leur premier épisode (257).

Plusieurs limites étaient retrouvées dans ces études. La taille des échantillons était faible et les méthodologies variables. Par conséquent, une estimation de prévalence définitive ne peut être faite. Cependant, ces résultats suggéraient que les troubles du sommeil pouvaient être un symptôme prodromique fréquent.

#### 4. 2. 3. 2. Anomalies du sommeil

Certaines études ont cherché à spécifier le type de troubles du sommeil. Nous avons utilisé la revue de la littérature réalisée par Davies et ses collègues en 2017 (258). Cette revue fait un inventaire des articles analysant le sommeil dans la psychose débutante. Nous nous sommes intéressés, dans cette revue, aux articles portant spécifiquement sur les perturbations du sommeil dans le premier épisode délirant. Quatre études ont utilisé la polysomnographie pour évaluer la continuité et l'architecture du sommeil dans le premier épisode délirant. Ces études ont recruté des personnes recevant un traitement hospitalier pour leur premier épisode psychotique (219,259–261). Les participants étaient naïfs d'antipsychotiques ou étaient sans traitement médicamenteux depuis au moins une semaine avant la participation.

Riemann et al. ont étudié les différences dans l'architecture du sommeil et la continuité dans trois groupes d'adolescents : un groupe ayant récemment présenté un premier épisode psychotique (n=10), un groupe ayant un diagnostic de dépression (n=10) et un groupe de témoins sains (n=10) (261). Les données sur le sommeil ont été enregistrées à l'aide de la polysomnographie ambulatoire pendant trois nuits, en milieu hospitalier pour les groupes de patients et à la maison pour les groupes contrôles. Les personnes présentant un premier épisode avaient significativement réduit l'efficacité du sommeil (SE) par rapport aux témoins, mais aucune autre différence significative n'était retrouvée.

Poulin et al. ont également étudié le sommeil mesuré par polysomnographie dans un échantillon de premier épisode psychotique hospitalisé (n=11) comparé aux témoins (n = 11) et n'ont trouvé aucune différence dans l'efficacité du sommeil (SE) (260). Ces auteurs rapportent une latence de début d'endormissement (SOL) significativement plus longue et un temps significativement plus court du stade N3 du sommeil dans le groupe premier épisode psychotique par rapport aux témoins, ainsi qu'une latence de début de sommeil REM (REML) légèrement plus courte. Aucune autre différence significative n'a été trouvée.

Forest et al. n'ont rapporté aucune différence dans les variables de sommeil mesurées par la polysomnographie entre les sujets présentant un premier épisode de psychose (n=12) et les témoins sains (n=8) (219).

Dans une étude plus récente, Manoach et al. ont examiné l'architecture, la continuité et les fuseaux du sommeil, chez 26 individus présentant un premier épisode

déliquant (259), en utilisant des données issues de deux études antérieures (262,263). Au sein du groupe premier épisode délirant, deux populations de patients étaient distinguées, celle de patients entrant dans la schizophrénie (n=15) et celle de patients entrant dans une "psychose affective" (n=11). Les deux groupes de patients ont également été comparés à un groupe de témoins sains (n = 25). Par rapport aux témoins, ceux du groupe entrant dans la schizophrénie présentaient une densité réduite de fuseaux de sommeil. Cet effet n'a pas été observé dans le groupe "psychose affective". Les membres du groupe de patients entrant dans la schizophrénie ont également passé plus de temps à dormir en N2 et moins de temps en N3, ce qui était également significatif dans le groupe "psychose affective". En terme de continuité du sommeil, le groupe de patients entrant dans la schizophrénie avait significativement plus de temps de réveil après le début du sommeil (WASO) et une plus faible efficacité du sommeil (SE) par rapport aux témoins. Le groupe "psychose affective" ne différait pas du groupe témoin sur ces variables. Cependant, le groupe "psychose affective" affichait un temps total de sommeil (TST) significativement plus long que les témoins, un effet qui n'était pas retrouvé dans le groupe de patients entrant dans la schizophrénie.

Alors que toutes ces études utilisent des méthodologies similaires, les résultats ne sont pas concordants. Riemann et al. et Manoach et al. ont rapporté une réduction de l'efficacité du sommeil (SE) dans les groupes de patients avec premier épisode délirant, un effet non répliqué par les études supplémentaires (259,261). Manoach et al. ont également rapporté que les patients avec "psychose affective" passaient moins de temps en SWS (259). Poulin et al. ont trouvé des résultats similaires, rapportant que les participants avec premier épisode délirant passaient moins de temps au stade N3 du sommeil lent (260). Cependant, dans une analyse distincte de SWS, aucune différence significative n'a été trouvée. Les résultats de ces deux études peuvent suggérer que les individus aux premiers stades de la psychose passent globalement moins de temps en sommeil profond (259).

Ces différences de résultats peuvent être dûes à la petite taille des échantillons reflétant peut-être les difficultés pratiques de terminer deux soirées d'enregistrement polysomnographie avec des personnes hospitalisées pour leur premier épisode psychotique. Une autre limite de ces études est la prise en compte de symptômes comorbides comme la dépression. Ceci n'ayant pas été contrôlé dans l'analyse. De plus, le dépistage des troubles organiques du sommeil (tels que l'apnée du sommeil), n'a pas

été systématique, malgré leur prévalence non négligeable chez les personnes ayant un diagnostic de schizophrénie (264–266).

<b>Auteurs</b>	<b>Année</b>	<b>Echantillon</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Principaux résultats</b>
Yung et McGorry	1996	FEP	21	- 10 sujets avec diminution du temps de sommeil - 5 sujets avec altération du rythme circadien - 6 sujets avec hypersomnie
Riemann et al.	1995	FEP vs contrôles	10 vs 10	- Diminution du SE
Poulin et al.	2003	FEP vs contrôles	11 vs 11	- Augmentation de SOL - Diminution de N3 mais pas de SWS - Diminution de REML
Forest et al.	2007	FEP vs contrôles	12 vs 8	- Pas de différence significative
Manoach et al.	2014	FEP vs contrôles	15 vs 25	- Diminution du SE - Augmentation du WASO - Augmentation de N2 - Diminution de N3 et de SWS - Diminution de la densité de fuseaux de sommeil.

Abréviations : FEP : First Episode Psychosis = premier épisode délirant; SE : Sleep Efficiency; SOL : Sleep Onset Latency; SWS : Slow Waves Sleep; REML : Rapid-Eye-Movement Latency; WASO : Wake Time After Onset

**Tableau 3.** Résultats des études évaluant le sommeil dans le premier épisode délirant

#### 4. 2. 3. 3. Rythme cérébral

Dans la revue de la littérature de Davies et al., on retrouvait trois études évaluant l'activité cérébrale (258).

Poulin et al. ont mené une analyse spectrale de l'architecture du sommeil, avec un groupe de participants témoins sains (n = 30) (267). L'analyse EEG spectrale a été réalisée sur les trois premières périodes REM de la nuit. Aucune différence significative n'a été observée entre les participants avec premier épisode et les témoins sains en termes d'amplitudes spectrales absolues. Cependant, l'analyse de l'amplitude spectrale relative à travers les régions corticales a montré que les participants avec premier épisode délirant avaient des amplitudes alpha réduites sur les régions frontales, centrales

et temporelles et des amplitudes bêta supérieures aux cortex occipitaux par rapport aux témoins sains (267).

Manoach et al. ont étudié les caractéristiques spectrales du sommeil chez les patients avec premier épisode psychotique (deux groupes confondus), par rapport aux témoins sains (259). Au cours du sommeil N2, les sujets du groupe "entrée dans la schizophrénie" présentaient un pouvoir thêta et delta réduit par rapport aux témoins sains, des effets qui n'étaient pas retrouvés dans le groupe "entrée dans la psychose affective".

Guénolet et al. et Keshavan et al. ont examiné les altérations des caractéristiques de l'EEG microstructural chez les patients avec premier épisode délirant (268,269). Dans une analyse secondaire des données de Poulin et al., Guénolet et al. ont évalué les transitions entre les stades du sommeil comme indice d'instabilité dans les réseaux thalamo-corticaux (260,268). Ces auteurs n'ont trouvé aucune différence significative dans l'instabilité du sommeil entre les participants avec premier épisode psychotique et les témoins sains.

En résumé, il est retrouvé, dans le premier épisode délirant, une diminution de l'efficacité du sommeil et une diminution du sommeil profond. Une étude retrouve, à propos du rythme cérébral, une diminution du pouvoir delta et thêta.

#### 4. 2. 4. Sommeil et symptômes psychotiques

##### 4. 2. 4. 1. Symptômes psychotiques positifs et négatifs

- Dans la schizophrénie

Plusieurs études ont évalué le lien entre le sommeil et les symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

Les études, s'intéressant plus spécifiquement au lien entre symptômes positifs et sommeil dans cette population, retrouvent une relation significative entre les symptômes positifs et le pourcentage de REM (270). L'étude de Yang et al. note une corrélation inverse entre la densité de REM et les symptômes positifs à la PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) (220). L'étude de Sarkar retrouve un résultat similaire entre la latence de REM et les symptômes positifs à la PANSS (270). De façon générale, Kilicaslan et ses collègues retrouvent une relation significative entre la qualité subjective du sommeil et les symptômes positifs de la schizophrénie (271).

Les études, s'intéressant au lien entre symptômes négatifs et sommeil, retrouvent une relation significative entre un déficit en SWS et les symptômes négatifs (272–274) comme évoqué précédemment. Il est retrouvé, plus spécifiquement, un lien entre déficit en SWS et symptômes négatifs dans l'évolution chronique de la maladie (223). En phase aiguë, les symptômes négatifs semblent plus liés à une diminution de la latence de REM (223). D'autres études retrouvent une relation inversement significative entre les ondes delta et les symptômes négatifs (274,275). Une étude retrouve un lien entre une activité alpha réduite et les symptômes négatifs (272). Enfin, l'étude de Zarcone et al., met en évidence une relation positivement significative entre la latence d'endormissement (SOL) et la désorganisation intellectuelle à la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (276).

- Dans le premier épisode délirant

La revue de Davies et ses collègues trouvaient cinq études s'intéressant au lien entre les troubles du sommeil et les symptômes psychotiques chez les patients présentant un premier épisode délirant.

Poulin et ses collègues trouvaient une corrélation négative entre l'activité alpha et les scores de symptômes positifs et négatifs de la BPRS (267). Ils trouvaient également une relation inverse entre les symptômes positifs et la latence de REM (REML). De façon générale, le score total à la BPRS était inversement corrélé à la durée de REM et sa densité (260).

Guérolé et al. ont étudié l'association entre les changements microstructuraux dans les stades de sommeil et les symptômes psychotiques (mesurés par la BPRS) (268). Ces auteurs ont rapporté une relation positive entre l'instabilité fonctionnelle dans le sommeil paradoxal, REM, et le score total de la BPRS.

Dans une étude similaire, Keshavan et al. ont étudié l'EEG du sommeil chez 10 patients avec premier épisode psychotique naïfs d'antipsychotique et n'ont trouvé aucune association significative entre le sommeil et la sévérité des symptômes mesurés par le SAPS et SANS (Scale for the Assessment of Positive/Negative Symptoms) (269). Ils ont ensuite étudié l'association entre les fuseaux du sommeil et les symptômes psychotiques (mesurée par l'échelle SAPS/SANS) chez 27 individus récemment diagnostiqués avec schizophrénie (263). Ils n'ont trouvé aucune relation significative entre ces deux variables.

Dans une étude plus récente, Manoach et al. ont comparé les patients avec un diagnostic d'entrée dans la schizophrénie à ceux diagnostiqués avec un autre trouble psychotique (259). L'amplitude accrue du fuseau du sommeil était associée à une sévérité accrue des symptômes positifs pour le groupe "entrée dans la schizophrénie" mais pas pour le groupe "entrée dans une psychose affective". Aucune autre association n'a été trouvée entre les fuseaux et les symptômes ou le fonctionnement. Ces résultats sont contraires à ceux trouvés dans les études des individus avec un diagnostic de schizophrénie à long terme, où une diminution de l'amplitude du fuseau a été associée à des symptômes positifs accrus (277).

#### 4. 2. 4. 2. Sommeil et expériences psychotiques

Nous avons complété cette revue par la recherche d'études faisant le lien entre le sommeil et les expériences psychotiques.

Il semble, en effet, exister une relation solide entre les troubles du sommeil et les expériences de type psychotique (278). Il est retrouvé chez les adolescents, une association entre les troubles du sommeil et les symptômes psychotiques (279). Chez les étudiants, Andorko et al. retrouvent une association significative entre un sommeil fragmenté et des expériences de type psychotique (280). L'étude de Fisher et al., retrouve, quant à elle, chez les enfants (de 2 ans et demi à 9 ans) avec des cauchemars fréquents un risque plus élevé de présenter des expériences de type psychotique à 12 ans (281). De même, les enfants de 12 ans avec parasomnie présentent quatre fois plus d'expérience de type psychotique que ceux sans parasomnie (281).

En résumé, l'association entre les troubles du sommeil et les symptômes psychotiques n'est pas claire. Il semble cependant exister une corrélation entre la perturbation du sommeil et les expériences psychotiques. Les symptômes positifs paraissent plus en lien avec une modification du sommeil paradoxal, REM, alors que les symptômes négatifs semblent plus liés à un déficit en SWS, dans le sommeil profond.

## 5. Ultra-haut risque de psychose

Il est maintenant bien établi que l'évolution d'un trouble psychotique chronique est d'autant meilleure qu'une intervention thérapeutique a eu lieu dès le premier épisode. La durée de psychose non traitée (DUP) est, en effet, un facteur pronostic important (282). De ce fait, ces dernières années, le champ de la détection et de la prévention de la psychose a été un domaine de nombreuses recherches scientifiques. Le terme d'état à très haut risque de psychose ou ultra-haut risque a alors été défini sur la base de symptômes cliniques potentiellement «prodromiques». Pendant la phase «prodromique», les symptômes sont présents à un niveau infraliminaire du seuil de psychose. Ces patients ont un risque de transition psychotique de 20 à 40 % à un an (283). Des recherches scientifiques ont donc étudié des moyens pour détecter cette population espérant prévenir le risque ou du moins diminuer l'intensité des symptômes. Ces recherches ont permis de trouver deux outils, proches l'un de l'autre, permettant la détection de la population UHR ou ARMS (At Risk Mental State, terme anglais équivalent) : la SIPS (Structural Interview for Prodromal Symptoms) (284) et la CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State) (285). Ces outils sont des entretiens semi-structurés. La catégorisation des sujets à haut risque repose sur la présence des symptômes positifs, qui semblent les plus spécifiques.

Dans ce chapitre, nous nous sommes plus particulièrement intéressé au sommeil dans cette population. Il s'agit d'une plainte fréquente. L'étude de Miller et al., seule étude estimant la prévalence des troubles du sommeil dans cette population, retrouve que 37% des participants (n=60) ont eu une perturbation du sommeil «modérée» à «extrême» (286). Pourtant, les troubles du sommeil sont peu évalués dans les études sur cette population et peu investigués par les entretiens semi-structurés, SIPS et CAARMS. Il semble, cependant, d'après les données retrouvées précédemment que le sommeil pourrait refléter des modifications de maturation cérébrale à l'adolescence. Il paraît donc intéressant d'examiner le sommeil chez les individus UHR pour ensuite se questionner sur son possible rôle comme marqueur de dysfonctionnement de la maturation cérébrale dans la population UHR.

### 5. 1. Revue de la littérature

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur les troubles du sommeil dans la population UHR. Une recherche systématique sur la base de données PubMed et ScienceDirect a été réalisée sans borne de durées. Les mots clés suivants ont été utilisés

: sleep disorder AND ultra-high-risk OR psychosis risk mental states OR at-risk mental state. Cette recherche a permis d'identifier sept études s'intéressant aux troubles du sommeil chez les patients UHR de psychose. (Tableau 4)

### 5. 1. 1. Continuité du sommeil

Castro et al. comparent le rythme circadien entre les patients à risque pour la psychose et pour le trouble bipolaire et les témoins sains (287). Il est retrouvé à l'actimétrie, chez les patients UHR psychose ou trouble bipolaire par rapport aux témoins sains, des anomalies significatives du rythme circadien : un sommeil de moins bonne qualité, de plus longues siestes, un temps d'éveil plus court, une durée de sommeil plus importante et une plus courte durée d'activité. Ceci est en faveur d'une désynchronisation du cycle veille-sommeil et d'une plus faible amplitude de l'activité motrice chez les patients UHR psychose ou trouble bipolaire. Selon les auteurs, et en lien avec les données précédentes, la question se pose de modifications du rythme circadien comme manifestations cliniques prodromales de changements cérébraux.

Dans l'étude de Lunsford-Avery et al. de 2013, il est retrouvé, chez les adolescents UHR, une augmentation significative des troubles du sommeil et de la latence d'endormissement (SOL) (288).

En 2015, Lunsford-Avery et al. retrouvaient, à l'actimétrie, une réduction de l'efficacité du sommeil (SE), une augmentation des mouvements pendant le sommeil et une augmentation du délai d'endormissement (SOL) chez les patients UHR (289).

Dans une étude des mêmes auteurs de 2017, chez les UHR, le rythme circadien est plus fragmenté. On note, à l'actimétrie, une entrée plus tardive dans une période de repos nocturne (SOL) (290).

### 5. 1. 2. Anomalies du sommeil à la polysomnographie

L'étude de Zanini et al. est la seule étude utilisant une évaluation du sommeil par EEG. Elle compare les anomalies du sommeil entre les patients à risque pour la psychose et pour le trouble bipolaire et la population saine. 40% des participants UHR dans cette étude, recevaient des psychotropes (291). Il est retrouvé, dans le groupe UHR psychose/trouble bipolaire, un sommeil significativement de moins bonne qualité. A la polysomnographie, on note une augmentation de la latence d'endormissement (SOL) et de celle des REM (REML). Cette donnée contraste avec celle de la schizophrénie retrouvant des latences de REM plus courtes (méta-analyse de Chan et al.). Comme ces

auteurs incluait à la fois des individus considérés comme étant à risque de schizophrénie (n=13) et de trouble bipolaire (n=7), les données de la polysomnographie entre ces deux groupes ont également été comparées. Aucune différence significative n'a été retrouvée.

### 5. 1. 3. Liens entre troubles du sommeil et symptômes psychotiques

L'étude de Lunsford-Avery et al., datant de 2015, évalue la relation entre les troubles du sommeil et les symptômes psychotiques chez les adolescents à risque par rapport aux adolescents sains (289). Une évaluation est réalisée initialement, à T1 puis à 12 mois, à T2. Une comparaison est ensuite faite entre T1 et T2. Seulement 6% (n=2) de l'échantillon UHR recevaient un psychotrope. Cette étude montre une association significative entre la diminution de l'efficacité du sommeil (SE), l'augmentation des mouvements dans le sommeil et de la latence d'endormissement (SOL) et les symptômes positifs. Les troubles du sommeil à T1 sont associés à une augmentation des symptômes positifs à 12 mois. Selon les auteurs, ceci montre que les anomalies du sommeil peuvent jouer un rôle dans la pathogénie de la schizophrénie.

Ces auteurs retrouvent dans une autre étude une augmentation des troubles du sommeil significativement associés à une plus grande sévérité de symptômes négatifs (288). Ces résultats contrastent avec les travaux antérieurs, où la mauvaise qualité du sommeil auto-déclarée était associée à des symptômes psychotiques positifs chez les personnes ayant un diagnostic de schizophrénie (292,293), et à des symptômes pseudo-psychotiques chez les populations analogues (278,294,295).

Une partie de ces auteurs ont aussi étudié le rythme circadien chez les patients à risque par rapport à la population saine (290). Ils ont également recherché un lien entre les troubles du rythme circadien et les symptômes psychotiques, le fonctionnement psychosocial et l'évolution des troubles à un an. Une comparaison se fait au temps T1 puis à 12 mois (T2). Il est retrouvé une association significative entre la sévérité des symptômes positifs à T1, la fragmentation du rythme circadien et la faible activité dans la journée. Des anomalies du rythme circadien (fragmentation, désynchronisation et faible activité dans la journée) à T1 sont significativement prédictives de l'augmentation de symptômes positifs à T2 et de l'impact fonctionnel psychosocial à T2. Seule la faible activité en journée à T1 est associée significativement à des symptômes négatifs plus sévères à T2. Les auteurs concluent à une possible association entre les anomalies du rythme circadien, la présentation clinique et le pronostic des patients à risque.

Poe et al. évaluent, via la partie sur le sommeil de l'échelle SIPS (Structural Interview for Prodromal Symptoms), les troubles du sommeil chez les patients UHR (296). Les auteurs retrouvent qu'un sommeil de mauvaise qualité est prédictif d'une symptomatologie plus sévère et d'un plus mauvais fonctionnement. La discontinuité et l'inversion du rythme nyctéméral sont liées à des symptômes positifs plus importants. Ils sont tous les deux également associés, ainsi que la fatigue, à des symptômes négatifs plus sévères. La discontinuité du sommeil est aussi associée à un plus mauvais fonctionnement global. Cette étude suit les patients UHR sur deux ans et demi. De ce suivi, il ne ressort pas d'anomalie spécifique du sommeil, possiblement prédictif d'une conversion.

#### 5. 1. 4. Liens entre troubles du sommeil et cognition

L'étude de Lunsford-Avery et al. de 2017, évalue les troubles du sommeil chez les patients à risque et leur possible impact sur les capacités d'apprentissage (297). Une comparaison est faite entre les capacités d'apprentissage des patients UHR bons et mauvais dormeurs. L'étude montre une association significative entre une diminution des capacités d'apprentissage et la latence d'endormissement, l'efficacité et la qualité du sommeil. Ces résultats suggèrent une significative variabilité dans les capacités d'apprentissage entre les jeunes UHR bons et mauvais dormeurs. Les patients UHR mauvais dormeurs ont donc plus de troubles des apprentissages. Il s'agit de la première étude retrouvant un lien entre les troubles du sommeil et les troubles des apprentissages chez les patients à risque. Les auteurs font l'hypothèse que les troubles du sommeil amplifieraient possiblement le stress pendant l'adolescence et donc auraient un impact sur les capacités cognitives et le risque de transition vers la psychose.

#### 5. 1. 5. Liens entre troubles du sommeil et anomalie structurelle cérébrale

L'étude de Lunsford-Avery et al., de 2013, évalue les troubles du sommeil chez les adolescents à risque pour la psychose mais aussi la relation entre les troubles du sommeil, les symptômes psychotiques et les anomalies thalamiques (288). Il est retrouvé une association significative entre la réduction bilatérale du volume thalamique et les troubles du sommeil. Bien qu'il s'agisse de la première étude sur la structure cérébrale et la perturbation du sommeil dans la population UHR, ces résultats préliminaires concordent avec les preuves suggérant que la perturbation des réseaux thalamo-corticaux pourrait être à l'origine des anomalies du sommeil dans la schizophrénie (176,259,298). La réplication est nécessaire pour confirmer ces

observations, explorer la stabilité au fil du temps et évaluer les relations spécifiques avec les paramètres du fuseau de sommeil.

En résumé, le sommeil est perturbé chez les individus UHR par rapport aux témoins. Il est, notamment, retrouvé des troubles dans la continuité du sommeil : diminution de l'efficacité, fragmentation du sommeil et augmentation de la latence d'endormissement. Ces troubles du sommeil peuvent être associés à une plus grande sévérité des symptômes psychotiques, à l'altération des capacités d'apprentissage et du fonctionnement global. Cette perturbation du sommeil chez les sujets UHR peut être expliquée par une réduction du thalamus. Aucune donnée sur le rythme cérébral n'était disponible.

Auteurs	Année	Echantillon étudié	Age (Moyenne)	Effectif	Echelle UHR	Outils d'évaluation	Principaux résultats
Lunsford-Avery et al.	2013	UHR vs contrôles	12 à 21 ans (18,29)	33 vs 33	SIPS	PSQI, IRM	- UHR : plus de troubles du sommeil ( $p=0,01$ ), augmentation de la latence ( $p=0,01$ ). - Lien entre augmentation des symptômes négatifs et diminution de la durée du sommeil ( $p<0,01$ ), augmentation de SOL ( $p<0,01$ ), augmentation du PSQI ( $p<0,01$ ). - UHR : réduction bilatérale du thalamus liée à l'augmentation de SOL ( $p=0,01$ ), la diminution de l'efficacité ( $p=0,03$ ), la qualité ( $p=0,001$ ) et à l'augmentation de PSQI ( $p=0,001$ ).
Castro et al.	2015	UHR (psychose et TBP) vs contrôles	13 à 27 ans (18,3)	20 (13 et 7) vs 20	CAARMS (psychose) Belchdorf et al. (TBP)	ESS, PSQI, MEQ, Accéléromètre (55j), Journal du sommeil	- UHR : sommeil de moins bonne qualité ( $p=0,01$ ), plus longues siestes ( $p=0,038$ ), plus court temps d'éveil ( $p=0,001$ ), temps total de sommeil plus élevé ( $p=0,011$ ), plus courte durée d'activité ( $p=0,021$ ). - UHR : sommeil plus fragmenté, mauvaise synchronisation entre le rythme circadien et le cycle jour-nuit.
Lunsford-Avery et al.	2015	UHR vs contrôles	12 à 21 ans (18,73)	36 vs 31	SIPS	PSQI, Accéléromètre T1/T2=12 mois après	- UHR-accéléromètre à T1 : réduction de l'efficacité du sommeil ( $p<0,05$ ), augmentation des mouvements pendant le sommeil ( $p=0,01$ ), augmentation de WASO ( $p=0,01$ ). - UHR à T1 : association significative entre les anomalies du sommeil sus-citées et les symptômes positifs. - Association entre la diminution de l'efficacité du sommeil à T1 ( $p<0,01$ ) et l'augmentation de WASO ( $p<0,05$ ) avec les symptômes positifs à T2.
Zanini et al.	2015	UHR (psychose et TBP ± psychotrope) vs contrôles	13 à 27 ans (18,3)	20 (7 et 13, dont 8 avec ttt) vs 20	CAARMS, Belchdorf et al. (UHR-TBP)	Polysomnographie, PSQI, ESS, MEQ	- UHR : qualité de sommeil plus mauvaise ( $p=0,007$ ). - UHR : augmentation de SOL ( $p=0,023$ ) et de REML (0,032).
Poe et al.	2016	UHR vs contrôles	13 à 30 ans (20,0)	194 vs 66	SIPS	GAF	- Symptômes positifs associés à l'inversion du rythme nyctéméral ( $p<0,01$ ) et au sommeil discontinu ( $p<0,01$ ). - Symptômes négatifs associés à une fatigue dans la journée ( $p=0,02$ ), à l'inversion du rythme nyctéméral ( $p<0,01$ ) et au sommeil discontinu ( $p<0,01$ ). - Sommeil discontinu associé au fonctionnement global ( $p<0,01$ ).
Lunsford-Avery et al.	2017	UHR vs contrôles	12 à 21 ans (18,79)	34 (dont 3 avec psychotropes) vs 32	SIPS	Accéléromètre pendant 5 jours, Journal du sommeil. T1/T2=12 mois GAF	- UHR : rythme circadien plus fragmenté et entrée plus tardive dans une période de repos nocturne. - UHR : Association entre la sévérité des symptômes positifs à T1 et la fragmentation du rythme circadien et la faible activité dans la journée ( $p<0,05$ ). - UHR : La fragmentation du rythme circadien, la désynchronisation de ce rythme avec le cycle jour-nuit et la faible activité dans la journée à T1 sont prédictives de l'augmentation de symptômes positifs à T2 ( $p<0,05$ ) et de l'impact fonctionnel psychosocial à T2 ( $p<0,05$ ). - UHR : La faible activité en journée à T1 est associée à des symptômes négatifs plus sévères à T2 ( $p=0,02$ ).
Lunsford-Avery, et Mittal	2017	UHR : bons et mauvais dormeurs	13 à 22 ans (18,93)	63 (36 et 23)	SIPS	PSQI, PR	- Association entre une diminution des capacités d'apprentissage et SOL ( $p<0,01$ ), l'efficacité du sommeil ( $p=0,001$ ) et la qualité de sommeil ( $p=0,03$ ).

Abréviations : UHR : Ultra-Haut-Risque; SIPS : Structural Interview for Prodromal Symptoms; CAARMS : Comprehensive Assessment of At Risk Mental States; TBP : trouble bipolaire; IRM : Imagerie par résonance magnétique; PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index; ESS : Epworth Sleepiness Scale; MEQ : Morningness-Eveningness Questionnaire; GAF : Global Assessment Functioning; PR : Pursuit Rotor (test d'apprentissage); WASO : wake time after onset, REM : Rapid-Eyes-Movement, NREM : Non-Rapid-Eye-Movement, SOL : Sleep Onset Latency, REML : Latence de REM.

**Tableau 4.** Etudes évaluant le sommeil chez les patients UHR

## 5. 2. Sommeil et transition vers la schizophrénie

En plus des sept études s'intéressant spécifiquement aux troubles du sommeil chez les patients UHR, nous avons retrouvés trois travaux permettant une première évaluation de l'impact des troubles du sommeil sur la transition vers la schizophrénie. Des données sur le sommeil ont été publiées dans le cadre de deux études longitudinales examinant les facteurs de risque de transition vers la psychose dans des échantillons UHR (299–301) et dans une étude examinant les raisons de la recherche initiale d'aide avant l'apparition de la psychose (301).

Ruhrmann et al. ont recruté 245 personnes à la recherche d'aide répondant aux critères UHR à partir d'un échantillon communautaire, pour étudier les facteurs de risque de transition vers la psychose (300). À 18 mois de suivi, 37 (20%) des 183 participants retenus avaient transité vers la psychose. La majorité d'entre eux ont reçu un diagnostic de schizophrénie (78,4%,  $n=29$ ), six individus (16,3%) ont été diagnostiqués avec un trouble schizo-affectif et deux avec un trouble psychotique bref (5,4%). En utilisant un modèle de risque proportionnel de Cox, six facteurs clés étaient prédictifs de la transition vers la psychose : symptômes psychotiques positifs (rapport de risque (HR)=4,81); pensée bizarre (HR=2,38); perturbation du sommeil (HR=2,21); trouble de la personnalité schizotypique (HR=2,82), fonctionnement (HR=1,03) et nombres d'années d'éducation (HR=1,28).

Dans une étude similaire, Alderman et al. ont évalué 39 sujets UHR sur 2 ans et demi et ont retrouvé que 39% ( $n=15$ ) de ces individus avaient transité à la fin de la période de suivi (299). Au départ, les scores SIPS (échelle de détection des patients UHR) moyens indiquaient une absence de perturbation du sommeil dans l'échantillon. La perturbation du sommeil n'était pas un facteur prédictif significatif de l'apparition de la psychose.

Ces deux études ont évalué la perturbation du sommeil à l'aide de l'évaluation SIPS, qui comprend un élément de sommeil complet, mais ne fournit pas de détails sur la nature de la perturbation du sommeil rapportée. Ruhrmann et al. ont utilisé un cut-off à deux («légère perturbation du sommeil») sur la SIPS, incluant potentiellement des personnes qui ne souffraient pas d'un sommeil particulièrement perturbé. La justification de l'utilisation de ce score n'a pas été fournie (300). L'étude d'Alderman, quant à elle, retrouvait des résultats négatifs mais pour un petit échantillon de patients.

Stowkaway et al. ont interrogé 35 personnes répondant aux critères UHR pour évaluer les symptômes les plus précoces (301). Six (17%) des participants ont identifié une perturbation du sommeil comme l'un de leurs premiers symptômes préoccupants, ce qui en fait le sixième symptôme le plus fréquemment rapporté sur les 16 décrits. Les cinq symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la dépression, l'anxiété, les hallucinations ou la paranoïa et le retrait social. Ces symptômes ont le plus souvent débouché sur un aiguillage vers des services de santé mentale appropriés; alors que les troubles du sommeil n'ont abouti qu'à trois reprises à une orientation (50%). Cela pourrait indiquer que les troubles du sommeil ne sont pas reconnus comme un symptôme de détresse mentale ou comme un indicateur possible d'une maladie psychotique.

En résumé, une étude retrouve que les troubles du sommeil peuvent être considérés comme un facteur prédictif de transition vers la psychose. L'autre étude ne retrouve pas cette association. Cependant, les troubles du sommeil semblent être un symptôme fréquemment rapportés dans cette population et souvent négligé.

## 6. Discussion

### 6. 1. Synthèse des principales données

De ce travail, nous pouvons faire une synthèse des données sur le lien entre sommeil et maturation cérébrale à l'adolescence puis une synthèse des données sur ce lien dans la schizophrénie.

#### 6. 1. 1. Lien entre la maturation cérébrale et le sommeil à l'adolescence

##### 6. 1. 1. 1. Modifications structurelles et rythmiques

Le cerveau se modifie à l'adolescence, il perd en plasticité mais gagne en rapidité et en efficacité. On retrouve une diminution de la matière grise secondaire à l'élagage synaptique et une augmentation de la matière blanche secondaire à la myélinisation (6,76). Cet élagage synaptique se fait de l'arrière vers l'avant (80). Cette maturation s'effectuant à différents moments selon les zones cérébrales, le cortex pré-frontal mûrit plus tardivement que le système limbique. Ceci explique donc les fortes réponses émotionnelles et les prises de risque à l'adolescence (97).

On remarque, également, à l'adolescence, une modification de l'activité cérébrale du sommeil : diminution des puissances delta et thêta (8) ainsi qu'une diminution du SWA (148). La diminution de SWA se fait, comme la matière grise, de l'arrière vers l'avant. Elle précéderait la maturation de la matière grise et le développement de compétences (147). SWA reflète les changements de matière grise mais pourrait également y contribuer.

La diminution des puissances delta et thêta en NREM semblent refléter l'élagage synaptique (8). En effet, la baisse du nombre de neurones, secondaire au pruning synaptique, entraîne probablement une diminution de l'activité oscillatoire. L'activité cérébrale s'atténuant, le besoin de récupération fourni par NREM, delta et thêta, décroît également (136).

Certains auteurs font l'hypothèse que l'augmentation de la densité synaptique entraîne une augmentation de l'activité neuronale (155,156). Ceci a pour effet d'augmenter le taux de métabolites cérébraux à l'éveil (balance homéostatique) et va, dans un deuxième temps, augmenter le besoin de récupération via le sommeil. Ce besoin de récupération est marqué par une augmentation de la puissance delta NREM et de SWA (150). A l'adolescence, la densité synaptique décroît et aboutit à une

diminution du besoin de récupération reflétée par une diminution de la puissance delta NREM et SWA. Le déclin de la densité synaptique et du métabolisme cérébral d'éveil est d'ailleurs parallèle au déclin de l'amplitude des ondes delta pendant l'adolescence (145). Les SWA pourraient donc servir d'outil prometteur pour le pronostic, le pruning synaptique semblant lié à une diminution de SWA (148).

#### 6. 1. 1. 2. Modification de la neurotransmission

A l'adolescence, on retrouve une maturation précoce de la neurotransmission glutamatergique alors que le développement de la neurotransmission GABAergique est retardé, particulièrement au niveau du cortex pré-frontal. Le développement de la neurotransmission GABAergique a, en effet, lieu pendant l'adolescence (96). Cette maturation tardive est responsable de l'excitation neurocomportementale incluant l'euphorie et le comportement à risque à l'adolescence (90). La neurotransmission GABAergique est impliquée dans le rythme circadien du sommeil (19). Une modification de cette neurotransmission aurait donc des conséquences sur le sommeil.

#### 6. 1. 1. 3. Modification du sommeil à l'adolescence

Le temps de sommeil reste stable à l'adolescence (120,121). On observe principalement un décalage du chronotype vers le soir chez les adolescents (101). Ceci peut s'expliquer par la modification du processus circadien et du processus homéostatique.

Dans un premier temps, on constate que le besoin de sommeil homéostatique s'accumule moins vite chez l'adolescent par rapport à l'enfant (130). L'élagage synaptique, entraînant une baisse du nombre de neurones, aboutit à une diminution de l'accumulation de la force homéostatique (taux de métabolites cérébraux) (156). Cette diminution est reflétée par la diminution de la puissance delta NREM, notamment de SWA. Cette lente accumulation de taux de métabolites permet à l'adolescent de rester éveillé plus longtemps (128).

Dans un deuxième temps, le rythme circadien est modifié chez les adolescents du fait d'une entrée en phase de sécrétion de mélatonine plus tardive (127). L'heure de sécrétion de mélatonine est fonction de l'âge pubertaire (128). La maturation pubertaire pourrait modifier la sensibilité à la lumière. Chez les adolescents, une modification dans le temps d'exposition à la lumière pourrait expliquer ces transformations (115); elle pourrait être majorée par l'utilisation des écrans. Cette sécrétion plus tardive de la

mélatonine pourrait également être expliquée par une augmentation de la période circadienne de plus de 24 heures.

La maturation pubertaire semble donc influencer sur la sécrétion de la mélatonine. Mais elle est également corrélée au déclin de delta et thêta NREM à l'adolescence. Il existe, en effet, une relation hautement significative entre l'âge de la maturation pubertaire et celui du déclin de la puissance delta et thêta NREM (165).

Pour conclure, les adolescents ont physiologiquement un décalage du sommeil vers le soir du fait de modifications des processus homéostatique et circadien. Ces modifications semblent liées à la maturation pubertaire. Certaines de ses modifications du sommeil semblent liées à la maturation cérébrale à l'adolescence. Elles sont donc sous-tendues par un processus neuro-développemental reflété par des modifications rythmiques à l'EEG. Cet examen pourrait donc permettre de percevoir des anomalies du développement cérébral en étudiant l'activité rythmique (ondes delta, thêta et SWA), l'architecture et la continuité du sommeil.

## 6. 1. 2. Lien entre la maturation cérébrale et le sommeil dans la psychose

### 6. 1. 2. 1. Dans la schizophrénie

- Anomalie de la maturation cérébrale

On retrouve, dans la schizophrénie, une anomalie de l'élagage synaptique à l'adolescence. Celui-ci est excessif, entraînant une diminution de matière grise plus prononcée chez les adolescents avec schizophrénie que chez les adolescents sains (11,172). Les anomalies de maturation sont expliquées en partie par une mutation du chromosome 6 qui entraîne une surexpression du complément C4 (184). Cette surexpression est à l'origine de l'élagage synaptique excessif dans la schizophrénie. Cette anomalie génétique expliquerait donc les défauts de maturation cérébrale mais n'est présente que chez une partie des patients avec schizophrénie. Cet élément peut donc s'intégrer dans l'approche catégorielle de la schizophrénie.

Cet élagage synaptique excessif pourrait aboutir à des anomalies de synchronie neuronale (204). On retrouve également une diminution bilatérale du thalamus possiblement à l'origine de modification des ondes delta situées dans le thalamus (176,177).

Dans la schizophrénie, l'activité rythmique à l'état d'éveil est perturbée avec, en particulier, une augmentation des ondes delta et thêta mais aussi bêta et une diminution

des ondes alpha (194). Les ondes delta à l'état d'éveil sont le signe d'une souffrance cérébrale (25). Dans la schizophrénie, les ondes delta à l'éveil pourraient donc constituer un marqueur de souffrance cérébrale.

Les ondes delta et thêta sont également liées à la plasticité synaptique et la synchronisation à longue distance (23,24,32). Des modifications de ces ondes, notamment à l'état de sommeil, seraient de probables marqueurs d'une perturbation de la plasticité et de la synchronie neuronale.

On note, par ailleurs, un déficit dans la génération et la synchronisation de l'activité rythmique dans la schizophrénie (202,204). Il existe une diminution de l'activité neuronale probablement secondaire à une baisse du nombre de neurones synchrones et une diminution de la précision de la synchronie. Ces diminutions sont les conséquences des anomalies de l'élagage synaptique et d'une maturation anormale du système de neurotransmission excitateur-inhibiteur. En effet, les oscillations synchronisées sont réalisées grâce à la neurotransmission GABAergique(53,55). La neurotransmission est perturbée, dans la schizophrénie, avec une maturation anormale de l'équilibre excitation-inhibition du cortex pré-frontal et de l'hippocampe (189). Un défaut de maturation de cette neurotransmission à l'adolescence peut expliquer des perturbations dans les oscillations neuronales et donc dans la génération des ondes delta et thêta.

Les neurones GABA sont également cruciaux pour la régulation du rythme veille-sommeil (19). S'il existe un défaut de maturation à ce niveau, cela pourrait expliquer des troubles du rythme veille-sommeil dans la schizophrénie.

En conséquence, dans la schizophrénie, il peut y avoir un défaut d'expression de paramètres importants de synchronie neuronale pendant l'adolescence, provoquant l'apparition de la psychose et contribuant aux déficits cognitifs. Le développement cérébral durant l'adolescence ne sert pas seulement de déclencheur pour l'expression de la psychose, mais est lui-même anormal. Un élagage synaptique trop important à l'adolescence, se traduisant par une diminution de l'épaisseur corticale, semble donc un mécanisme physiopathologique de la schizophrénie.

- Anomalies du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents et présents pour 30% à 80% des patients avec schizophrénie (12).

La méta-analyse de Chan et al. a montré qu'il existe des anomalies uniques dans la continuité du sommeil et l'architecture du sommeil dans la schizophrénie (211).

Le sommeil est perturbé avec un temps total de sommeil diminué et une efficacité du sommeil plus faible chez les patients avec schizophrénie.

On retrouve une augmentation de la latence du sommeil (SOL) indépendamment du traitement antipsychotique. Cette augmentation est signe de perturbation circadienne et/ou homéostatique. Les modifications circadiennes peuvent être expliquées par une faible vie sociale chez les patients avec schizophrénie. En conséquence, ils sont moins exposés à la lumière du jour, ce qui entraîne un déséquilibre du rythme circadien (212). Les résultats sur la mélatonine et les gènes CLOCK ne sont pas solides et ne permettent actuellement aucune conclusion. Les modifications homéostatiques peuvent être expliquées, dans la schizophrénie, par l'élagage synaptique excessif. Cet élagage induit, en effet, une diminution de la force homéostatique et donc une augmentation du délai d'endormissement (279).

Les déficits de SWS, les symptômes négatifs et les troubles cognitifs sont des caractéristiques indicatives de la progression de la maladie et sont des cibles potentielles pour une intervention thérapeutique.

Un REML raccourci est observé dans la dépression. Chez les patients présentant une schizophrénie depuis moins de trois ans, une diminution du REML semble suggérer qu'un examen plus approfondi des symptômes thymiques peut être réalisé.

Ces anomalies du sommeil ont diverses conséquences. En effet, un sommeil adéquat est nécessaire pour maintenir des performances cognitives correctes, en particulier pour le processus mnésique (302). Il est d'ailleurs retrouvé chez les patients avec schizophrénie une corrélation entre le degré de désynchronisation du cycle veille-sommeil et le fonctionnement cognitif (303). Consolider le sommeil pourrait donc être un prérequis pour permettre un fonctionnement cognitif adéquat chez ces patients. De plus, les troubles du sommeil sont associés chez les patients avec schizophrénie, à une réduction de la qualité de vie et cela en dehors d'un traitement médicamenteux ou de l'état thymique (12). Prendre en charge les troubles du sommeil est donc essentiel pour les patients présentant une schizophrénie.

D'après la méta-analyse de Chan et al., il est trop tôt pour conclure à la signification des ondes delta dans la schizophrénie (211). Cependant, une étude par imagerie par résonance magnétique a révélé une corrélation négative significative entre

la durée de la maladie et le volume thalamique chez les patients avec schizophrénie (304). Comme le thalamus est impliqué dans les circuits thalamo-corticaux essentiels à la génération du sommeil delta (305), il est possible que les circuits thalamo-corticaux soient altérés à mesure que la maladie progresse, avec pour conséquence une diminution des ondes delta. Cette déficience de circuit peut être reflétée par le déficit en SWS, en plus de la déficience de la fonction exécutive et des symptômes négatifs.

#### 6. 1. 2. 2. Dans le premier épisode délirant

La littérature actuelle ne fournit pas une estimation fiable de la prévalence des troubles du sommeil auto-déclarés dans les cas de premier épisode psychotique, mais les données disponibles suggèrent une fourchette de 21% à 100% (253,255).

L'architecture du sommeil, la continuité et la microstructure semblent être perturbées dans le premier épisode délirant, bien qu'il n'y ait pas de consensus définitif. Les données disponibles dans ce travail suggèrent que la réduction de l'efficacité du sommeil (259,261), la diminution de la latence de REM (REML) (260), l'augmentation de la latence d'endormissement (SOL) (260) et la réduction du temps passé en SWS (259) peuvent être les éléments les plus caractéristiques de la population de patient avec premier épisode psychotique ou entrant dans la schizophrénie.

L'étude de Manoach et al. retrouve une diminution des pouvoirs delta et thêta du sommeil profond à l'entrée dans la maladie (259). Ces anomalies peuvent être un reflet du défaut de maturation cérébrale, présent dès le début de la maladie. Mais ces résultats doivent être reproduits avant de telles conclusions.

Certaines données préliminaires suggèrent une relation entre les troubles du sommeil et les symptômes positifs (259,268,277), ainsi que des associations possibles avec la cognition voire avec l'apparition de la psychose (279). Un sommeil perturbé peut être un facteur de risque pour l'apparition de la schizophrénie mais la nature de cette relation n'est pas claire. Il reste cependant difficile de déterminer la nature des perturbations du sommeil ou de ses corrélats dans le premier épisode délirant. Il existe plusieurs limites dans ces études, notamment la petite taille des échantillons et des méthodologies diverses, rendant les conclusions limitées.

De plus, il existe des facteurs confondants rendant les résultats sur le sommeil dans cette population peu concluants. En effet, les facteurs psycho-sociaux ont un impact important sur le sommeil. Deux d'entre eux, notamment, l'utilisation des médias numériques et le niveau socio-économique, peuvent modifier le sommeil (124,125). En

outre, les facteurs socio-économiques influencent le risque de développer une schizophrénie ce qui en fait un facteur confondant (306). De plus, les patients présentant une schizophrénie ont une utilisation des écrans, notamment des jeux vidéos, plus importante, ce qui concourt à faire de cet élément un autre facteur confondant (307).

### 6. 1. 2. 3. Dans la population à ultra-haut risque de psychose

A l'analyse des données de ces différentes populations, schizophrénie et premier épisode délirant, il semble que les troubles du sommeil précèdent l'émergence de la psychose. L'anomalie la plus retrouvée consiste en une augmentation de la latence d'endormissement (SOL). La présence de trouble du sommeil dans la schizophrénie semble même être un facteur clinique important, pouvant modifier la présentation psychotique (211). De cela découle la question du possible rôle des troubles du sommeil dans l'étiologie et la physiopathologie de la psychose. La revue de la littérature sur les troubles du sommeil dans la population UHR tente de répondre à cette question.

De façon générale, dans notre revue de la littérature, on retrouve que les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les patients à risque que dans la population générale. En particulier, il existe une diminution de la qualité (287,288,291) et de l'efficacité du sommeil (289) et une augmentation du délai d'endormissement (SOL) (288–291). Ces trois éléments sont liés à une réduction bilatérale du thalamus retrouvée chez les patients UHR (288), montrant leur possible implication dans le modèle neuro-développemental. Ils sont également liés à des troubles des apprentissages chez les patients à risque (297). Une seule étude évalue le sommeil par polysomnographie, l'étude de Zanini et collègues. Celle-ci retrouve deux résultats significatifs : une augmentation du délai d'endormissement (SOL) ( $p=0,023$ ) et une augmentation de la latence de REM (REML) ( $p=0,032$ ) (291). Ce dernier élément est pourtant contraire aux résultats dans les populations avec schizophrénie et premier épisode délirant où une diminution de la latence de REM (REML) était retrouvée (211,260). Dans cette étude, on retrouve de façon non significative une diminution du temps total de sommeil (TST) et de l'efficacité de sommeil et une augmentation du temps total d'éveil (WASO) comme dans les populations de patients avec schizophrénie ou premier épisode délirant (211,259,261). De même, on note une diminution significative du stade N3 et de REM. Cependant, ces différences n'étaient plus présentes quand on s'intéressait au groupe de patients à risque pour la psychose (en excluant les patients à risque pour le trouble bipolaire) (291).

Cette revue montre que les troubles du sommeil peuvent être significativement associés à une augmentation de la sévérité des symptômes psychotiques positifs (289,290,296) ou négatifs (288,296). Certains peuvent être prédicteurs de l'évolution à un an vers une symptomatologie plus sévère positive (289,290) ou négative (290). Enfin, ces troubles du sommeil ont un impact fonctionnel psychosocial négatif (290,296). Cependant, dans l'étude de Poe et al., du suivi sur deux ans et demi, il ne ressort pas d'anomalie spécifique du sommeil, possible prédicteur d'une conversion.

Pour conclure, les anomalies de continuité du sommeil sont présentes chez les patients UHR. On ne retrouve pas de résultats significatifs en faveur d'une perturbation architecturale du sommeil. Cependant, ces résultats à l'EEG proviennent d'une seule étude.

Les études sur l'imagerie cérébrale dans la population UHR retrouve une réduction du volume de matière grise par rapport aux sujets sains (81,308). Ces études révèlent également que ces changements de matière grise sont plus importants chez les patients UHR transitant rapidement vers la psychose. Les changements de matière grise retrouvés dans la population de patients transitant ne sont pas liés au traitement médicamenteux (309). Cette réduction de matière grise est signe d'anomalies neuro-développementales. Celles-ci peuvent donc induire, de la même façon que dans la population avec schizophrénie, des anomalies de synchronie neuronale et des modifications dans le sommeil. L'étude de Lunsford-Avery retrouve dans la population UHR une diminution du volume thalamique (288). Ceci pourrait donc également entraîner des anomalies du sommeil.

Ces études présentent plusieurs limites. En effet, les effectifs de patients sont petits, de tailles différentes et de constitutions différentes en âge, en risque (UHR pour la psychose et pour le trouble bipolaire) et en traitement (avec et sans traitement psychotrope). De plus, les outils d'évaluation du sommeil sont différents. Certaines études utilisent un auto-questionnaire, entraînant possiblement un biais dans l'auto déclaration (287–289,291,297). D'autres utilisent l'actimétrie : examen peu coûteux, se faisant en milieu naturel, permettant d'obtenir des mesures sur de longues périodes, objectives mais limitées (sans évaluation EEG) (287,289,290). Une seule étude utilise la polysomnographie, le gold standard de l'étude du sommeil, mais il s'agit d'un examen coûteux et non réalisable dans un environnement naturel (291). Et l'étude de Poe et ses collègues évalue le sommeil avec la partie des troubles du sommeil de l'échelle d'évaluation des états mentaux à risque SIPS et non pas avec une propre échelle du sommeil. De plus, dans cette étude, quand le sujet rapporte plusieurs anomalies du

sommeil, seule la plus importante est prise en compte (296). Ces études évaluent les patients à risque selon différentes échelles : SIPS (288–290,296,297) ou CAARMS (287,291).

Enfin, ces études n'estiment pas la présence de facteurs confondants risquant d'entraîner un biais d'analyse. En effet, la dépression ou les maladies du sommeil peuvent être présentes chez ces patients UHR et expliquer les perturbations du sommeil. Deux pathologies du sommeil peuvent notamment être liées à la psychose : l'apnée du sommeil, qui est une pathologie courante chez les patients présentant une schizophrénie et peut contribuer à un sommeil de mauvaise qualité (310), et la narcolepsie, retrouvée parmi les comorbidités de la schizophrénie, bien que probablement peu fréquente (311). La dépression, comme discuté dans le chapitre sur le sommeil dans la schizophrénie, peut, également, modifier le sommeil (215). Il existe une relation réciproque entre l'insomnie et la dépression chez les adolescents (312–314). De plus, la dépression est une comorbidité fréquente dans la schizophrénie.

L'utilisation des médias numériques et les consommations des toxiques sont aussi des éléments à prendre en compte dans l'étude du sommeil chez les adolescents. En effet, l'utilisation d'appareils électroniques (téléphones portables, ordinateurs, tablettes, téléviseurs, consoles de jeux) est fréquente chez les adolescents. Il est retrouvé qu'à l'adolescence, l'augmentation du délai d'endormissement entraîne une augmentation de la période le soir propice à l'utilisation des médias numériques (315). L'utilisation des médias électroniques au coucher peut avoir des répercussions sur le sommeil par différents mécanismes. Elle peut entraîner une diminution du temps de sommeil et des réveils nocturnes du fait de messages ou d'appels la nuit. La lumière des écrans peut supprimer la sécrétion de mélatonine. Et les appareils électroniques peuvent provoquer une excitation psycho-physiologique avant l'endormissement (315). La consommation de toxique a également un impact majeur sur le sommeil (316,317). Les consommations d'alcool et de cannabis ont particulièrement été étudiées. Le lien entre troubles du sommeil et consommation de toxique semble, de même que pour les troubles du sommeil et la dépression, bidirectionnel (318,319).

Ces différentes données doivent être prises en compte dans les études sur le sommeil dans la psychose.

## 6. 2. Diagnostic et prise en charge précoce des troubles du sommeil dans la population UHR

### 6. 2. 1. Implications cliniques

#### 6. 2. 1. 1. Les troubles du sommeil et l'émergence de la psychose

Notre revue de la littérature montre que les perturbations du sommeil paraissent être présentes avant l'entrée dans la maladie. Elles sont fréquemment retrouvées comme symptôme prodromal (253) et chez les patients UHR (286). Les anomalies les plus présentes dans les études chez les patients UHR sont la diminution de l'efficacité et de la qualité du sommeil et l'augmentation de la latence d'endormissement (287–290). Les troubles du sommeil se modifient avec l'évolution de la maladie (211), possiblement en lien avec la poursuite de modifications cérébrales. Ils se modifient aussi en fonction de comorbidités thymiques et des traitements (211).

#### 6. 2. 1. 2. Les troubles du sommeil : reflet d'anomalies neuro-développementales

Des changements majeurs dans le développement cérébral ont lieu à l'adolescence (80). Ces changements peuvent dysfonctionner et être à l'origine de l'émergence de la schizophrénie à l'adolescence. Cette revue de la littérature montre qu'un dysfonctionnement de la maturation cérébrale à l'adolescence favorise la désorganisation des réseaux corticaux et perturbe la synchronisation neuronale (202,204). Cette désorganisation neuronale entraîne des perturbations du sommeil (165). Le sommeil est donc un reflet de défaut de maturation cérébrale. Les perturbations du sommeil sont multiples : continuité du sommeil, architecture et rythme cérébral. Cependant, l'analyse de ces recherches ne peut pas mettre en évidence des anomalies spécifiques. Notamment, les études sur les ondes delta n'ont pas permis de trouver des résultats solides (211,259). Des études supplémentaires sont nécessaires pour poursuivre l'évaluation et préciser les anomalies du sommeil notamment dans la population UHR.

#### 6. 2. 1. 3. Les troubles du sommeil et la détection des patients UHR

Les troubles du sommeil constituent un symptôme fréquent mais trop souvent insuffisamment exploré lors des consultations psychiatriques (12,253,286). Pourtant, les évaluer et les prendre en charge permet d'améliorer l'alliance thérapeutique avec le

patient. Il s'agit d'un symptôme non stigmatisant car fréquent dans la population générale. Il peut donc être mis en avant par les patients plus facilement et permettre ensuite d'accéder à une symptomatologie plus spécifique.

Les troubles du sommeil sont systématiquement intégrés au sein des outils de détection des patients UHR : la CAARMS et la SIPS. Dans la CAARMS, les troubles du sommeil ne constituent pas une catégorie spécifique mais sont intégrés à la partie des fluctuations thymiques. Ils ne sont pas intégrés à l'algorithme final de détection des patients UHR car aspécifique. Dans la SIPS, les anomalies du sommeil sont plus précisément évaluées. Elles constituent une sous-partie de la catégorie "symptômes généraux" mais restent secondaires dans l'évaluation des sujets UHR.

Dans la population de patient UHR, il semble que les troubles du sommeil pourraient bénéficier d'une évaluation distincte. Des recommandations européennes pour le diagnostic de l'insomnie ont été publiées en 2017 (320). L'évaluation des troubles du sommeil nécessite de prendre en compte des comorbidités associées possibles. Cette évaluation comprend un entretien clinique sur l'histoire du sommeil (habitudes de sommeil, environnement de sommeil, horaires de travail, facteurs circadiens), l'utilisation de questionnaires sur le sommeil, des questions sur la santé physique et mentale. Un examen physique et des mesures supplémentaires sont conseillés si cela semble indiqué : des examens sanguins, un électrocardiogramme, un électroencéphalogramme. La polysomnographie peut être utilisée pour évaluer d'autres troubles du sommeil (en cas de suspicion de mouvements des membres pendant le sommeil ou de troubles respiratoires liés au sommeil), d'insomnie résistante au traitement, de suspicion d'une mauvaise évaluation du sommeil.

L'utilisation de questionnaire sur le sommeil permettrait donc une première évaluation dans la population UHR. Différents questionnaires sont à notre disposition.

- L'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) évalue subjectivement l'efficacité du sommeil, son impact dans la journée, le rythme circadien et la continuité du sommeil. (Annexe 1) Il s'agit d'une auto-évaluation mais quelques questions non intégrées dans l'algorithme final sont à l'intention du compagnon de chambre.
- Le questionnaire SLEEP-50 permet de détecter des troubles du sommeil selon les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (Annexe 2) Il s'agit d'un questionnaire très détaillé et utilisé principalement pour les études.

- Le Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) évalue plus spécifiquement l'impact diurne du sommeil et le chronotype du patient. (Annexe 3) Il a plutôt pour but d'évaluer si les règles d'hygiène du sommeil sont bien connues et suivies.
- L'échelle de somnolence d'Epworth évalue spécifiquement les signes de somnolence diurne. (Annexe 4) Il s'agit d'une auto-évaluation de la probabilité de s'endormir dans un échantillon de situations fréquemment rencontrées dans la vie courante. Elle est souvent utilisée pour la détection de l'apnée du sommeil. Il existe d'autres échelles de somnolence moins souvent utilisées : échelles de Karolinska et de Stanford.
- L'Echelle de Fatigue Sommeil et Médecine Générale (EFSMG) évalue la fatigue à la recherche d'un trouble du sommeil. (Annexe 5)

Les études ont montré que l'utilisation des échelles dans l'évaluation du sommeil chez les adolescents entraînait une sous-estimation des anomalies du sommeil par rapport à l'utilisation de mesures objectives avec l'actimétrie (321). Deux données sont particulièrement différentes selon l'évaluation par des mesures subjectives ou objectives : la latence d'endormissement (SOL) et le nombre de réveils nocturnes (WASO) (322). Il semble donc que l'utilisation de l'actimétrie, outil simple d'utilisation et peu coûteux, a toute sa place pour préciser et compléter une première évaluation du sommeil par des questionnaires. L'actimétrie a été comparée à la polysomnographie dans l'évaluation du sommeil (323). L'utilisation de l'actimétrie placée au poignet plutôt qu'à la hanche permet une évaluation qui se rapproche de celle délivrée par polysomnographie. Malgré tout, l'actimétrie ne permet pas une évaluation du rythme cérébral.

Chez les patients UHR, le sommeil a été peu évalué par l'EEG. Cependant, l'utilisation d'EEG pourrait permettre une meilleure estimation des troubles du sommeil dans l'évolution de la schizophrénie. Des arguments scientifiques fondés sur des études anatomiques par EEG et IRM indiquent que l'association entre les modifications du développement de l'EEG du sommeil et le remodelage synaptique peut être établie (148). L'EEG du sommeil pourrait être un moyen de détecter des perturbations dans le remodelage synaptique. Ceci serait donc extrêmement précieux d'un point de vue clinique. Les mesures EEG pourraient être considérées comme le meilleur outil non invasif pour suivre la maturation cérébrale chez les adolescents. Et à terme participer à l'approche de stadification clinique de la schizophrénie.

#### 6. 2. 1. 4. La prise en charge des troubles du sommeil et leur action sur l'émergence de la psychose

La revue de la littérature de Chan et al. montre que l'augmentation du délai d'endormissement dans la schizophrénie n'est pas améliorée par les antipsychotiques atypiques (211). Il est donc important chez ces patients de prendre en charge spécifiquement ces anomalies par des thérapeutiques spécifiques; et ce d'autant plus que ces anomalies peuvent augmenter les symptômes et perturber le fonctionnement notamment cognitif.

Chez les patients UHR, la prise en charge des troubles du sommeil, ciblant plus particulièrement le délai d'endormissement, pourraient permettre d'améliorer les capacités d'apprentissage comme cela a été démontré dans l'étude de Lunsford-Avery de 2017 (297) et de diminuer les symptômes psychotiques comme montré dans plusieurs études (288–290,296).

Différents types de prises en charge sont possibles : les traitements non médicamenteux et les traitements médicamenteux.

- Les traitements non médicamenteux

Les règles d'hygiène du sommeil sont une première étape de prise en charge. Elles comprennent notamment : des horaires de coucher réguliers et pas trop tardifs, du sport au moins 2 heures avant le coucher, la diminution de l'exposition à la lumière le soir, l'éviction des stimulants en fin de journée (café, boissons énergisantes, tabac) et des sédatifs (alcool, cannabis) ne permettant pas d'obtenir un sommeil récupérateur.

La Cognitive Behavioral Therapy Insomnia (CBT-I) est une thérapie cognitivo-comportementale adaptée au sommeil. Les recommandations européennes de 2017 sur le sommeil désignent l'utilisation de thérapie cognitivo-comportementale comme traitement de première intention des troubles du sommeil (320). La CBT-I a montré une amélioration chez l'adulte (324) et chez l'adolescent (325) avec des troubles du sommeil. Ce type de prise en charge a récemment été évalué chez les patients UHR. Bradley et ses collègues ont évalué dans une étude de faisabilité l'utilisation de 8 sessions de CBT chez 12 patients UHR. Ils ont retrouvé une nette amélioration des troubles du sommeil (score à l'échelle de Pittsburgh divisé par deux) après les 8 sessions; ainsi qu'une amélioration des symptômes positifs et négatifs. Ces résultats se maintenaient un mois après cette prise en charge (326).

- Les traitements médicamenteux

La mélatonine est une molécule qui cible les retards de phase et le délai d'endormissement. Il s'agit, en effet, de l'anomalie du sommeil commune aux patients avec schizophrénie, avec premier épisode délirant et UHR. Ce traitement présente peu d'effets indésirables et une balance efficacité/tolérance favorable. Il a cependant été peu évalué dans la population de moins de 18 ans et ne présente pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les benzodiazépines et les modulateurs GABA<sub>A</sub> ont une efficacité qui semble modeste sur l'insomnie : diminution d'une dizaine de minutes de la latence d'endormissement et augmentation d'environ une heure du temps total de sommeil (327). L'HAS en 2014 conclut à un service médical rendu faible de ces traitements et préconise une durée de traitement de 4 semaines. Chez les sujets jeunes, leur prescription n'est pas indiquée en raison d'un risque de mésusage.

Les antipsychotiques ne sont pas recommandés selon les recommandations européennes sur l'insomnie (320). De plus, notre travail a montré que les antipsychotiques atypiques n'ont pas d'efficacité sur le délai d'endormissement dans cette population de patients.

Les antidépresseurs sont des traitements conseillés par les recommandations européennes (320). Les troubles du sommeil sont fréquemment liés à l'anxiété; traiter l'angoisse permettrait donc d'améliorer le sommeil.

Les antihistaminiques et la phytothérapie ne sont pas recommandés, selon les recommandations européennes pour les troubles du sommeil (320).

Agir sur l'émergence de la psychose en traitant les troubles du sommeil est une question qui reste ouverte. Dans l'étude de Freeman, l'utilisation de CBT-I a été évaluée dans une population de 2 614 étudiants à l'Université présentant une insomnie. Il a été montré une amélioration significative des troubles du sommeil après 10 semaines de CBT-I mais également une diminution significative des symptômes psychotiques (paranoïaques ou hallucinatoires) dans cette population (209). Ces auteurs mettent en avant la prise en charge des troubles du sommeil pour améliorer la santé mentale. Il semble également que dans la population de patients à risque ou avec schizophrénie, agir sur le sommeil permettrait de diminuer l'intensité du tableau clinique d'après notre recherche. La possibilité d'agir sur le sommeil pour retarder l'entrée dans la maladie reste donc une source d'espoir.

Les troubles du sommeil sont probablement un reflet d'anomalies de la maturation cérébrale. Une étude sur les jumeaux a montré que les anomalies cérébrales pouvaient se normaliser au cours de l'adolescence (174). On peut donc se questionner sur les modes d'action possible pour permettre une normalisation des anomalies cérébrales. Il semble important d'analyser les facteurs environnementaux sur lesquels, on pourrait agir dans cette pathologie pour tenter de normaliser des anomalies cérébrales d'origine génétique.

De plus, prendre en charge les troubles du sommeil chez les patients à risque ou avec schizophrénie permet une action sur les conséquences de ces troubles : cognition, thymie, fonctionnement global. Une amélioration de ces troubles entraîne des conséquences positives non négligeables pour les patients présentant un trouble psychotique.

#### 6. 2. 2. Implications pour la recherche

Il paraît donc intéressant de multiplier les études afin d'évaluer si des modifications architecturales et rythmiques du sommeil sont bien présentes avant l'émergence de la psychose. Son lien avec les anomalies neuro-développementales reste également à démontrer. L'EEG pourrait alors devenir un examen de détection d'anomalie de la maturation cérébrale et de synchronie neuronale dans la population à ultra-haut risque de psychose.

La perte de matière grise semblant être plus importante chez les patients UHR transitant (175), il paraît primordial d'évaluer si des anomalies du sommeil peuvent être utilisées comme marqueur afin de différencier les patients UHR transitant vers la psychose de ceux ne transitant pas.

Pour analyser le sommeil, il paraît intéressant d'utiliser des méthodes subjectives et objectives. La polysomnographie reste la méthode la plus complète permettant d'estimer de manière fiable la continuité, l'architecture et le rythme cérébral du sommeil dans la population UHR. L'utilisation conjointe d'imagerie fonctionnelle serait pertinente pour décrire parallèlement les modifications cérébrales. Il paraît également fondamental, de poursuivre les évaluations sur le sommeil dans la schizophrénie, notamment à l'entrée dans la maladie, les données sur les ondes delta ne permettant pas, actuellement, d'obtenir des résultats solides.

Des études sont également nécessaires pour poursuivre l'évaluation de la prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale sur les troubles du sommeil dans la

population UHR. Une première étude sur le sujet va dans le sens d'une efficacité des CBT-I sur le sommeil dans cette population (326) mais l'échantillon de patients est de petite taille. Il est donc important de reproduire ces résultats à plus grand échelle.

Il semble exister un lien indéniable entre sommeil et symptômes psychotiques; et entre sommeil et fonctionnement général. Des études cherchant à améliorer le sommeil permettraient de confirmer ce lien et d'estimer si certaines mesures permettraient une réduction des symptômes et une amélioration du fonctionnement dans cette population. A terme, des études utilisant ces méthodes de prise en charge du sommeil seraient utiles afin d'évaluer si améliorer les troubles du sommeil permettrait de diminuer ou de retarder le risque de transition vers la psychose dans la population UHR. Les troubles du sommeil constitueraient alors un facteur de risque de psychose.

## 8. Conclusion

Ce travail avait pour but d'estimer, à travers une lecture attentive de la littérature, si les troubles du sommeil pourraient constituer des marqueurs spécifiques de défauts de maturation cérébrale à l'adolescence dans la population avec schizophrénie.

Nous avons retrouvé que les troubles du sommeil sont des symptômes prodromaux, présents également dans la population à ultra-haut risque de psychose. Le trouble du sommeil le plus retrouvé, dans les études, est l'augmentation de la latence d'endormissement. Cette anomalie est retrouvée chez les patients avec schizophrénie, chez les patients avec un premier épisode délirant et chez les patients UHR. Cette augmentation de la latence d'endormissement serait la conséquence de modifications homéostatique et circadienne du sommeil dans ces populations. Elle pourrait être le signe d'un élagage synaptique excessif. Cependant, il paraît important de confirmer ces résultats, d'explorer les modifications homéostatiques et circadiennes et d'ensuite examiner si un lien direct peut être fait avec l'élagage synaptique.

L'allongement du délai d'endormissement ne semble pas être amélioré par les traitements médicamenteux par antipsychotiques. Pourtant, les troubles du sommeil ont un impact fonctionnel majeur. Il semble donc important de prendre en charge spécifiquement ces troubles du sommeil.

Avec toutes les réserves précédemment évoquées, des propositions, pour améliorer le diagnostic et la prise en charge précoce des troubles du sommeil chez les patients UHR, peuvent être faites. Dans cette population, devant des troubles du sommeil, évalués par des méthodes subjectives ou objectives, une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale ciblant le sommeil semble pertinente. Ce type de thérapie paraît améliorer les troubles du sommeil chez les patients UHR. Les troubles du sommeil semblant associés aux symptômes positifs, négatifs et au fonctionnement global, une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale pourrait possiblement permettre, à terme, de modifier l'évolution de ces patients : diminuer l'intensité des symptômes et l'impact fonctionnel des troubles, voire retarder l'entrée dans la schizophrénie.

Ce travail ouvre donc de nouvelles pistes, qui pourront faire l'objet de nouvelles recherches, afin de mieux comprendre les liens entre maturation cérébrale et sommeil, entre sommeil et psychose, ainsi que les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. De mieux comprendre, au travers de ces données, l'hypothèse neuro-développementale

et la physiopathologie de la schizophrénie, encore trop mal connue. Des études combinant une exploration par électro-encéphalogramme et imagerie cérébrale fonctionnelle semblent nécessaires pour tenter de répondre à ces questions.

## 9. Bibliographies

1. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, Lundervold AJ, Sivertsen B. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res.* 2013 Oct;22(5):549–56.
2. Hale L, Emanuele E, James S. Recent Updates in the Social and Environmental Determinants of Sleep Health. *Curr Sleep Med Rep.* 2015 Dec;1(4):212–7.
3. Darchia N, Cervena K. The journey through the world of adolescent sleep. *Rev Neurosci.* 2014;25(4):585–604.
4. Harvey AG, Murray G, Chandler RA, Soehner A. Sleep disturbance as transdiagnostic: consideration of neurobiological mechanisms. *Clin Psychol Rev.* 2011 Mar;31(2):225–35.
5. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2008 Apr 2;28(14):3586–94.
6. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1997 Oct 20;387(2):167–78.
7. Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, Blakemore S-J, Dick B, Ezech AC, et al. Adolescence: a foundation for future health. *The Lancet.* 2012 Apr;379(9826):1630–40.
8. Campbell IG, Darchia N, Khaw WY, Higgins LM, Feinberg I. Sleep EEG evidence of sex differences in adolescent brain maturation. *Sleep.* 2005 May;28(5):637–43.
9. Kahn M, Sheppes G, Sadeh A. Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2013 Aug;89(2):218–28.
10. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013 Apr;93(2):681–766.
11. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry.* 2008 Nov 1;64(9):774–81.
12. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs.* 2008;22(11):939–62.
13. Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophr Bull.* 2011 May;37(3):504–13.
14. Paquereau J. Physiology of normal sleep. *Rev Prat.* 2007 Sep 30;57(14):1529–41.
15. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
16. Moore RY. Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study. *Brain Res.* 1973 Jan 30;49(2):403–9.

17. Son GH, Chung S, Kim K. The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Front Neuroendocrinol.* 2011 Oct;32(4):451–65.
18. Claustrat B, Geoffriau M, Brun J, Chazot G. [Melatonin in humans: a biochemical marker of the circadian clock and an endogenous synchronizer]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 1995;25(6):351–9.
19. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015 May;14(5):547–58.
20. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 5. ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2011. 1723 p.
21. Aserinsky E. The maximal capacity for sleep: rapid eye movement density as an index of sleep satiety. *Biol Psychiatry.* 1969 Apr;1(2):147–59.
22. Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci.* 2013 Dec 5;7:83.
23. Kiss T, Hoffmann WE, Hajós M. Delta oscillation and short-term plasticity in the rat medial prefrontal cortex: modelling NMDA hypofunction of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Feb;14(1):29–42.
24. Piantoni G, Van Der Werf YD, Jensen O, Van Someren EJW. Memory traces of long-range coordinated oscillations in the sleeping human brain. *Hum Brain Mapp.* 2015 Jan;36(1):67–84.
25. Dunkley BT, Da Costa L, Bethune A, Jetly R, Pang EW, Taylor MJ, et al. Low-frequency connectivity is associated with mild traumatic brain injury. *NeuroImage Clin.* 2015;7:611–21.
26. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Feb;11(2):100–13.
27. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron.* 2012 Sep 20;75(6):963–80.
28. Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 1997 Jun;7(4):374–85.
29. Vertes RP. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus.* 2005;15(7):923–35.
30. Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature.* 1993 Aug 19;364(6439):723–5.
31. von Stein A, Chiang C, König P. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Dec 19;97(26):14748–53.

32. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2000 Dec 1;38(3):301–13.
33. Leung LS, Shen B. GABAB receptor blockade enhances theta and gamma rhythms in the hippocampus of behaving rats. *Hippocampus*. 2007;17(4):281–91.
34. White JA, Banks MI, Pearce RA, Kopell NJ. Networks of interneurons with fast and slow gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):8128–33.
35. Stewart M, Fox SE. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci*. 1990 May;13(5):163–8.
36. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*. 2007 Jan;53(1):63–88.
37. Thut G, Nietzel A, Brandt SA, Pascual-Leone A. Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Sep 13;26(37):9494–502.
38. Palva S, Linkenkaer-Hansen K, Näätänen R, Palva JM. Early neural correlates of conscious somatosensory perception. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005 May 25;25(21):5248–58.
39. Doesburg SM, Green JJ, McDonald JJ, Ward LM. From local inhibition to long-range integration: a functional dissociation of alpha-band synchronization across cortical scales in visuospatial attention. *Brain Res*. 2009 Dec 15;1303:97–110.
40. Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kékesi KA, Parri HR, et al. Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron*. 2004 Apr 22;42(2):253–68.
41. Lörincz ML, Crunelli V, Hughes SW. Cellular dynamics of cholinergically induced alpha (8–13 Hz) rhythms in sensory thalamic nuclei in vitro. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Jan 16;28(3):660–71.
42. Hong LE, Buchanan RW, Thaker GK, Shepard PD, Summerfelt A. Beta (~16 Hz) frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans. *Psychophysiology*. 2008 Mar;45(2):197–204.
43. Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B, et al. Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 31;101(35):13050–5.
44. Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Hari R, Lemon RN. Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2000 Dec 1;20(23):8838–45.
45. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Feb 15;97(4):1867–72.

46. Traub RD, Bibbig A, LeBeau FEN, Buhl EH, Whittington MA. Cellular mechanisms of neuronal population oscillations in the hippocampus in vitro. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:247–78.
47. Yamawaki N, Stanford IM, Hall SD, Woodhall GL. Pharmacologically induced and stimulus evoked rhythmic neuronal oscillatory activity in the primary motor cortex in vitro. *Neuroscience.* 2008 Jan 24;151(2):386–95.
48. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature.* 1989 Mar 23;338(6213):334–7.
49. Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science.* 2001 Feb 23;291(5508):1560–3.
50. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1998 Jun 1;18(11):4244–54.
51. Melloni L, Molina C, Pena M, Torres D, Singer W, Rodriguez E. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2007 Mar 14;27(11):2858–65.
52. Wespapat V, Tennigkeit F, Singer W. Phase sensitivity of synaptic modifications in oscillating cells of rat visual cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2004 Oct 13;24(41):9067–75.
53. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Jan;8(1):45–56.
54. Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG. Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature.* 1998 Jul 9;394(6689):189–92.
55. Fukuda T, Kosaka T, Singer W, Galuske RAW. Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Mar 29;26(13):3434–43.
56. Nase G, Singer W, Monyer H, Engel AK. Features of neuronal synchrony in mouse visual cortex. *J Neurophysiol.* 2003 Aug;90(2):1115–23.
57. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron.* 1999 Sep;24(1):49–65, 111–25.
58. Buzsáki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Dec;14(4):345–67.
59. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Sep;34(5):944–61.
60. Mann EO, Paulsen O. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci.* 2007 Jul;30(7):343–9.

61. Salinas E, Sejnowski TJ. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Aug;2(8):539–50.
62. Sejnowski TJ, Paulsen O. Network oscillations: emerging computational principles. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Feb 8;26(6):1673–6.
63. Tallon-Baudry C, Mandon S, Freiwald WA, Kreiter AK. Oscillatory synchrony in the monkey temporal lobe correlates with performance in a visual short-term memory task. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2004 Jul;14(7):713–20.
64. Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*. 1997 Jan 9;385(6612):157–61.
65. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*. 1999 Feb 4;397(6718):430–3.
66. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Oct;2(10):704–16.
67. Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007 Mar 30;315(5820):1860–2.
68. Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep*. 2010 Nov;33(11):1511–6.
69. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017 May 15;13(5):665–6.
70. Kobayashi T, Madokoro S, Misaki K, Murayama J, Nakagawa H, Wada Y. Interhemispheric differences of the correlation dimension in a human sleep electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Jun;56(3):265–6.
71. Magnin M, Rey M, Bastuji H, Guillemant P, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 23;107(8):3829–33.
72. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):223–8.
73. Mason C. The Development of Developmental Neuroscience. *J Neurosci*. 2009 Oct 14;29(41):12735–47.
74. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999 Oct;2(10):861–3.
75. Gavin L, MacKay AP, Brown K, Harrier S, Ventura SJ, Kann L, et al. Sexual and reproductive health of persons aged 10-24 years - United States, 2002-2007. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002*. 2009 Jul 17;58(6):1–58.
76. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947–57.

77. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci.* 2012 Mar 18;15(4):528–36.
78. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006 Jan;30(6):718–29.
79. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979 Mar 16;163(2):195–205.
80. Uhlhaas PJ, editor. *Das adoleszente Gehirn.* 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 2011. 310 p.
81. Gogtay N, Thompson PM. Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn.* 2010 Feb;72(1):6–15.
82. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain J Neurol.* 1996 Oct;119 ( Pt 5):1763–74.
83. Baird AA, Gruber SA, Fein DA, Maas LC, Steingard RJ, Renshaw PF, et al. Functional magnetic resonance imaging of facial affect recognition in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Feb;38(2):195–9.
84. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1021:77–85.
85. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science.* 1999 Mar 19;283(5409):1908–11.
86. Snook L, Paulson L-A, Roy D, Phillips L, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of neurodevelopment in children and young adults. *NeuroImage.* 2005 Jul 15;26(4):1164–73.
87. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci.* 2004 May 25;101(21):8174–9.
88. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* 2003 Mar;6(3):309–15.
89. Dahl RE. Beyond Raging Hormones: The Tinderbox in the Teenage Brain. *CEREBRUM: THE DANA FORUM ON BRAIN SCIENCE* Volume 5, Number 3, Summer 2003, Pages 7-22 The Dana Foundation, New York.
90. Wahlstrom D, Collins P, White T, Luciana M. Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain Cogn.* 2010 Feb;72(1):146–59.
91. Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape J-R, Coutureau E. Parallel Maturation of Goal-Directed Behavior and Dopaminergic Systems during Adolescence. *J Neurosci.* 2012 Nov 14;32(46):16223–32.

92. Sharma S, Arain, Mathur, Rais, Nel, Sandhu, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013 Apr;449.
93. Crowley SJ, Van Reen E, LeBourgeois MK, Acebo C, Tarokh L, Seifer R, et al. A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence. *PloS One*. 2014;9(11):e112199.
94. Li K, Xu E. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development. *Neurosci Bull*. 2008 Jun;24(3):195–200.
95. Tseng KY, O'Donnell P. Post-pubertal emergence of prefrontal cortical up states induced by D1-NMDA co-activation. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2005 Jan;15(1):49–57.
96. Hashimoto T, Nguyen QL, Rotaru D, Keenan T, Arion D, Beneyto M, et al. Protracted Developmental Trajectories of GABAA Receptor  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  Subunit Expression in Primate Prefrontal Cortex. *Biol Psychiatry*. 2009 Jun;65(12):1015–23.
97. Casey BJ, Duhoux S, Malter Cohen M. Adolescence: what do transmission, transition, and translation have to do with it? *Neuron*. 2010 Sep 9;67(5):749–60.
98. Chein J, Albert D, O'Brien L, Uckert K, Steinberg L. Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry. *Dev Sci*. 2011 Mar;14(2):F1-10.
99. Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G, Casey BJ. Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Dev Sci*. 2007 Mar;10(2):F8–14.
100. Gardner M, Steinberg L. Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: an experimental study. *Dev Psychol*. 2005 Jul;41(4):625–35.
101. Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. *J Adolesc Health*. 2002 Dec;31(6):175–84.
102. Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*. 2008 Jun;13(2):253–63.
103. Jacobus J, Squeglia LM, Infante MA, Castro N, Brumbach T, Meruelo AD, et al. Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: A three-year longitudinal study. *Neuropsychology*. 2015;29(6):829–43.
104. Jacobus J, Squeglia LM, Sorg SF, Nguyen-Louie TT, Tapert SF. Cortical thickness and neurocognition in adolescent marijuana and alcohol users following 28 days of monitored abstinence. *J Stud Alcohol Drugs*. 2014 Sep;75(5):729–43.
105. Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr;79(7):e17–31.
106. Battistella G, Fornari E, Annoni J-M, Chtioui H, Dao K, Fabritius M, et al. Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Aug;39(9):2041–8.

107. Perrin JS, Herve P-Y, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, et al. Growth of White Matter in the Adolescent Brain: Role of Testosterone and Androgen Receptor. *J Neurosci*. 2008 Sep 17;28(38):9519–24.
108. Murrin LC, Sanders JD, Bylund DB. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: Implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochem Pharmacol*. 2007 Apr;73(8):1225–36.
109. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Dev Rev DR*. 2008;28(1):62–77.
110. Colrain IM, Baker FC. Changes in sleep as a function of adolescent development. *Neuropsychol Rev*. 2011 Mar;21(1):5–21.
111. Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev*. 1998 Aug;69(4):875–87.
112. 2006 Sleep in America Poll – Teens and Sleep. *Sleep Health*. 2015 Jun;1(2):e5.
113. Andrade MM, Benedito-Silva AA, Domenice S, Arnhold IJ, Menna-Barreto L. Sleep characteristics of adolescents: a longitudinal study. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 1993 Jul;14(5):401–6.
114. Laberge L, Petit D, Simard C, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J. Development of sleep patterns in early adolescence. *J Sleep Res*. 2001 Mar;10(1):59–67.
115. Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci*. 2009;31(4):276–84.
116. Thorleifsdottir B, Björnsson J., Benediktsdottir B, Gislason T, Kristbjarnarson H. Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res*. 2002 Jul;53(1):529–37.
117. Hansen M, Janssen I, Schiff A, Zee PC, Dubocovich ML. The impact of school daily schedule on adolescent sleep. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1555–61.
118. Szymczak JT, Jasińska M, Pawlak E, Zwierzykowska M. Annual and Weekly Changes in the Sleep-Wake Rhythm of School Children. *Sleep*. 1993 Aug;16(5):433–5.
119. Crowley SJ, Acebo C, Fallone G, Carskadon MA. Estimating dim light melatonin onset (DLMO) phase in adolescents using summer or school-year sleep/wake schedules. *Sleep*. 2006 Dec;29(12):1632–41.
120. Short MA, Weber N, Reynolds C, Coussens S, Carskadon MA. Estimating adolescent sleep need using dose-response modeling. *Sleep [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2018 Jun 23];41(4). Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy011/4791870>
121. Fuligni AJ, Bai S, Krull JL, Gonzales NA. Individual Differences in Optimum Sleep for Daily Mood During Adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53*. 2017 Aug 18;1–11.
122. Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Jun;58(3):637–47.

123. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993 Apr;16(3):258–62.
124. LeBourgeois MK, Hale L, Chang A-M, Akacem LD, Montgomery-Downs HE, Buxton OM. Digital Media and Sleep in Childhood and Adolescence. *Pediatrics*. 2017 Nov;140(Suppl 2):S92–6.
125. Marco CA, Wolfson AR, Sparling M, Azuaje A. Family socioeconomic status and sleep patterns of young adolescents. *Behav Sleep Med*. 2011 Dec 28;10(1):70–80.
126. Minges KE, Redeker NS. Delayed school start times and adolescent sleep: A systematic review of the experimental evidence. *Sleep Med Rev*. 2016;28:86–95.
127. Salti R, Galluzzi F, Bindi G, Perfetto F, Tarquini R, Halberg F, et al. Nocturnal Melatonin Patterns in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun;85(6):2137–44.
128. Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, Carskadon MA. Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. *J Sleep Res*. 2005 Sep;14(3):239–44.
129. McGinnis MY, Lumia AR, Tetel MJ, Molenda-Figueira HA, Possidente B. Effects of anabolic androgenic steroids on the development and expression of running wheel activity and circadian rhythms in male rats. *Physiol Behav*. 2007 Dec 5;92(5):1010–8.
130. Jenni OG, Carskadon MA. Normal Human Sleep at Different ages: Infants to Adolescents. *Sleep Research Society SRS Basics of Sleep Guide*, Westchester IL: Sleep Research Society, 2005;
131. Scraggs TL. EEG maturation: viability through adolescence. *Neurodiagnostic J*. 2012 Jun;52(2):176–203.
132. Uhlhaas PJ, Singer W. The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophr Bull*. 2011 May;37(3):514–23.
133. Dijk DJ, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging*. 1989 Dec;10(6):677–82.
134. Feinberg I. Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiatr Res*. 1974 Oct;10(3–4):283–306.
135. Webb WB, Agnew HW. Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science*. 1971 Dec 24;174(4016):1354–6.
136. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*. 2006 Feb;10(1):49–62.
137. Coble P, Reynolds C, Kupfer D, Houck P. Electroencephalographic Sleep of Healthy Children. Part II: Findings Using Automated Delta and REM Sleep Measurement Methods. *Sleep* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2018 Apr 25]; Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/10/6/551/2742599/Electroencephalographic-Sleep-of-Healthy-Children>

138. Feinberg I, March J, Flach K, Maloney T, Chern W-J, Travis F. Maturation changes in amplitude, incidence and cyclic pattern of the 0 to 3 Hz (Delta) electroencephalogram of human sleep. *Brain Dysfunct.* 3: 183–192.
139. Feinberg I. Sleep Variables as a Function of Age in Man. *Arch Gen Psychiatry.* 1968 Feb 1;18(2):239.
140. Campbell IG, Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Mar 31;106(13):5177–80.
141. Campbell IG, Darchia N, Higgins LM, Dykan IV, Davis NM, de Bie E, et al. Adolescent changes in homeostatic regulation of EEG activity in the delta and theta frequency bands during NREM sleep. *Sleep.* 2011 Jan 1;34(1):83–91.
142. Feinberg I, Campbell IG. Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn.* 2010 Feb;72(1):56–65.
143. Darchia N, Campbell IG, Tan X, Feinberg I. Kinetics of NREM delta EEG power density across NREM periods depend on age and on delta-band designation. *Sleep.* 2007 Jan;30(1):71–9.
144. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* 1982 1983;17(4):319–34.
145. Feinberg I, Thode HC, Chugani HT, March JD. Gamma distribution model describes maturational curves for delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *J Theor Biol.* 1990 Jan 23;142(2):149–61.
146. Tarokh L, Carskadon MA. Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep.* 2010 Jun;33(6):801–9.
147. Kurth S, Ringli M, Lebourgeois MK, Geiger A, Buchmann A, Jenni OG, et al. Mapping the electrophysiological marker of sleep depth reveals skill maturation in children and adolescents. *NeuroImage.* 2012 Nov 1;63(2):959–65.
148. Kurth S, Jenni OG, Riedner BA, Tononi G, Carskadon MA, Huber R. Characteristics of sleep slow waves in children and adolescents. *Sleep.* 2010 Apr;33(4):475–80.
149. Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1021:296–309.
150. Bushey D, Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in *Drosophila*. *Science.* 2011 Jun 24;332(6037):1576–81.
151. Gilestro GF, Tononi G, Cirelli C. Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Science.* 2009 Apr 3;324(5923):109–12.
152. Ringli M, Huber R. Developmental aspects of sleep slow waves: linking sleep, brain maturation and behavior. *Prog Brain Res.* 2011;193:63–82.
153. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci.* 2008 Feb;11(2):200–8.

154. Esser SK, Hill SL, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*. 2007 Dec;30(12):1617–30.
155. Feinberg I, Campbell IG. Longitudinal sleep EEG trajectories indicate complex patterns of adolescent brain maturation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Feb 15;304(4):R296-303.
156. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*. 2003 Dec 15;62(2):143–50.
157. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol*. 1987 Oct;22(4):487–97.
158. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981 May;51(5):483–95.
159. Gaudreau H, Carrier J, Montplaisir J. Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res*. 2001 Sep;10(3):165–72.
160. Jenni OG, Carskadon MA. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep*. 2004 Jun 15;27(4):774–83.
161. Werth E, Dijk DJ, Achermann P, Borbély AA. Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *Am J Physiol*. 1996 Sep;271(3 Pt 2):R501-510.
162. Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep*. 2005 Nov;28(11):1446–54.
163. Jenni OG, O'Connor BB. Children's sleep: an interplay between culture and biology. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1 Suppl):204–16.
164. Feinberg I, de Bie E, Davis NM, Campbell IG. Topographic differences in the adolescent maturation of the slow wave EEG during NREM sleep. *Sleep*. 2011 Mar 1;34(3):325–33.
165. Feinberg I, Higgins LM, Khaw WY, Campbell IG. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Dec;291(6):R1724-1729.
166. Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, Dement WC. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep*. 1980;2(4):453–60.
167. Campbell IG, Grimm KJ, de Bie E, Feinberg I. Sex, puberty, and the timing of sleep EEG measured adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 10;109(15):5740–3.
168. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
169. Thibaut F. Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2006 Oct;32(5):879–82.

170. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):3–10.
171. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res.* 2006 Feb 15;82(1):75–88.
172. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1–3):3–10.
173. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 25;98(20):11650–5.
174. Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P, et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jul;64(7):772–80.
175. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet Lond Engl.* 2003 Jan 25;361(9354):281–8.
176. Adriano F, Spoletini I, Caltagirone C, Spalletta G. Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Oct;123(1):1–14.
177. Cronenwett WJ, Csernansky J. Thalamic pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;4:509–28.
178. Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 1999 Jan 2;353(9146):30–3.
179. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014 Jul 24;511(7510):421–7.
180. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature.* 2009 Aug 6;460(7256):753–7.
181. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009 Aug 6;460(7256):744–7.
182. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009 Aug 6;460(7256):748–52.
183. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 2011 Sep 18;43(10):969–76.

184. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177–83.
185. Hoftman GD, Lewis DA. Postnatal developmental trajectories of neural circuits in the primate prefrontal cortex: identifying sensitive periods for vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 May;37(3):493–503.
186. O'Donnell P. Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: insights from animal models. *Schizophr Bull*. 2011 May;37(3):484–92.
187. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006 Aug;26(4–6):365–84.
188. Lewis DA, Moghaddam B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1372–6.
189. O'Donnell P. Adolescent maturation of cortical dopamine. *Neurotox Res*. 2010 Nov;18(3–4):306–12.
190. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Oct 24;27(43):11496–500.
191. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):509–27.
192. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci N Y N*. 1995;3(2):89–97.
193. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S, Warrick J, Pratt G, Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Feb;99(1–3):225–37.
194. Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Apr;40(2):62–77.
195. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML, Maj M, Kemali D. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res*. 1991 Dec;6(1):15–23.
196. Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1977;3(1):61–79.
197. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):47–63.
198. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Jan 1;45(1):17–25.
199. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Apr;6(4):312–24.

200. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*. 2003 Dec 4;40(5):881–4.
201. Vidal JR, Chaumon M, O'Regan JK, Tallon-Baudry C. Visual grouping and the focusing of attention induce gamma-band oscillations at different frequencies in human magnetoencephalogram signals. *J Cogn Neurosci*. 2006 Nov;18(11):1850–62.
202. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, Mathalon DH. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):458–66.
203. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Aug 13;23(19):7407–11.
204. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):155–68.
205. Uhlhaas PJ, Linden DEJ, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Aug 2;26(31):8168–75.
206. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Apr;2(4):229–39.
207. Sigurdsson T, Stark KL, Karayiorgou M, Gogos JA, Gordon JA. Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*. 2010 Apr 1;464(7289):763–7.
208. Karayiorgou M, Gogos JA. The molecular genetics of the 22q11-associated schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Dec 20;132(2):95–104.
209. Freeman D, Waite F, Startup H, Myers E, Lister R, McInerney J, et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):975–83.
210. Wamsley EJ, Shinn AK, Tucker MA, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, et al. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep*. 2013 Sep 1;36(9):1369–76.
211. Chan M-S, Chung K-F, Yung K-P, Yeung W-F. Sleep in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep Med Rev*. 2017 Apr;32:69–84.
212. Wulff K, Dijk D-J, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2012 Apr;200(4):308–16.
213. Benson KL. Sleep in schizophrenia: impairments, correlates, and treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2006 Dec;29(4):1033–1045; abstract ix–x.
214. Poulin J, Chouinard S, Pampoulova T, Lecomte Y, Stip E, Godbout R. Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls. *Psychiatry Res*. 2010 Oct 30;179(3):274–8.

215. Pillai V, Kalmbach DA, Ciesla JA. A meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biol Psychiatry*. 2011 Nov 15;70(10):912–9.
216. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*. 2014 Jun;18(3):195–213.
217. Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Mackinnon A, Gleeson JFM, Berk M, et al. Depressive symptoms in first episode schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*. 2012 Jan;134(1):20–6.
218. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Takahashi K. Cortical regional differences of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Mar;126(1–3):284–90.
219. Forest G, Poulin J, Daoust A-M, Lussier I, Stip E, Godbout R. Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naive persons with schizophrenia and control participants. *Psychiatry Res*. 2007 Jan 15;149(1–3):33–40.
220. Yang C, Winkelman JW. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Feb 28;82(2–3):251–60.
221. Bagney A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Santos JL, Jimenez-Arriero MA, et al. Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration? *Psychopathology*. 2013;46(4):241–8.
222. Keshavan MS, Pettegrew JW, Reynolds CF, Panchalingam KS, Montrose D, Miewald J, et al. Biological correlates of slow wave sleep deficits in functional psychoses: 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*. 1995 Jul 28;57(2):91–100.
223. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, et al. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res*. 2000 Oct 27;45(3):191–201.
224. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):957–67.
225. Kajimura N, Kato M, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Takahashi K. A quantitative sleep-EEG study on the effects of benzodiazepine and zopiclone in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1995 May;15(3):303–12.
226. Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, et al. Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry*. 2010 Nov;167(11):1339–48.
227. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jan;44(1):36–44.
228. Hoffmann R, Hendrickse W, Rush AJ, Armitage R. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. *Psychiatry Res*. 2000 Sep 11;95(3):215–25.

229. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Takahashi K. Reduced frontal asymmetry of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007 Nov;33(6):1307–11.
230. Göder R, Aldenhoff JB, Boigs M, Braun S, Koch J, Fritzer G. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(4):529–35.
231. Manoach DS, Thakkar KN, Stroynowski E, Ely A, McKinley SK, Wamsley E, et al. Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *J Psychiatr Res.* 2010 Jan;44(2):112–20.
232. Lamont EW, Coutu DL, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;47(1):27–35.
233. Madjirova NP, Petrova NS, Delchev NK. Daily rhythmicity of temperature, pulse and blood pressure in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1995 Jan;14(2):183.
234. Bersani G, Mamei M, Garavini A, Pancheri P, Nordio M. Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003 Aug;24(3–4):181–4.
235. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Kemali D, Reiter RJ. Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res.* 1992 Apr;7(1):77–84.
236. Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2000 May;61(5):373–7.
237. Bersani G, Garavini A, Taddei I, Tanfani G, Nordio M, Pancheri P. Computed tomography study of pineal calcification in schizophrenia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 1999 Jun;14(3):163–6.
238. Bersani G, Quartini A, Piperopoulos O, Iannitelli A, Paolemili M, Pucci D, et al. Brain abnormalities in schizophrenia. A qualitative comparative study of schizophrenic patients and control individuals assessed by magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2006 Jun;33(3):152–7.
239. Bersani G, Quartini A, Iannitelli A, Paolemili M, Ratti F, Di Biasi C, et al. Corpus callosum abnormalities and potential age effect in men with schizophrenia: an MRI comparative study. *Psychiatry Res.* 2010 Aug 30;183(2):119–25.
240. Bersani G, Paolemili M, Quartini A, Clemente R, Gherardelli S, Iannitelli A, et al. Neurological soft signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients. *Neurosci Lett.* 2007 Feb 8;413(1):82–7.
241. Morgan R, Cheadle AJ. Circadian body temperature in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1976 Oct;129:350–4.
242. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994 Feb 1;35(3):151–63.

243. Wirz-Justice A, Cajochen C, Nussbaum P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res.* 1997 Nov 14;73(1–2):83–90.
244. Wirz-Justice A, Haug HJ, Cajochen C. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? *Schizophr Bull.* 2001;27(3):497–502.
245. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int.* 2005;22(3):571–84.
246. Karatsoreos IN, McEwen BS. Timing is everything: a collection on how clocks affect resilience in biological systems. *F1000Research.* 2014;3:273.
247. Johansson A-S, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):17–23.
248. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2007 Mar;17(4):273–6.
249. Zhang L, Jones CR, Ptacek LJ, Fu Y-H. The genetics of the human circadian clock. *Adv Genet.* 2011;74:231–47.
250. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, et al. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Aug;259(5):293–7.
251. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):701–10.
252. Saleem Q, Anand A, Jain S, Brahmachari SK. The polyglutamine motif is highly conserved at the Clock locus in various organisms and is not polymorphic in humans. *Hum Genet.* 2001 Aug;109(2):136–42.
253. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry.* 1996 Oct;30(5):587–99.
254. Tan HY, Ang YG. First-episode psychosis in the military: a comparative study of prodromal symptoms. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001 Aug;35(4):512–9.
255. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002;28(3):415–29.
256. Iyer SN, Boekestyn L, Cassidy CM, King S, Joobor R, Malla AK. Signs and symptoms in the pre-psychotic phase: description and implications for diagnostic trajectories. *Psychol Med.* 2008 Aug;38(8):1147–56.
257. Andriopoulos I, Ellul J, Skokou M, Beratis S. Suicidality in the “prodromal” phase of schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2011 Oct;52(5):479–85.
258. Davies G, Haddock G, Yung AR, Mulligan LD, Kyle SD. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. *Sleep Med Rev.* 2017 Feb;31:25–38.

259. Manoach DS, Demanuele C, Wamsley EJ, Vangel M, Montrose DM, Miewald J, et al. Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:762.
260. Poulin J, Daoust A-M, Forest G, Stip E, Godbout R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Jul 1;62(1-2):147-53.
261. Riemann D, Kammerer J, Löw H, Schmidt MH. Sleep in adolescents with primary major depression and schizophrenia: a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995 Feb;36(2):313-26.
262. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2004 Oct;3(3):163-8.
263. Keshavan MS, Montrose DM, Miewald JM, Jindal RD. Sleep correlates of cognition in early course psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2011 Sep;131(1-3):231-4.
264. Krystal AD, Goforth HW, Roth T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 May;23(3):150-60.
265. Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev*. 2004 Apr;8(2):133-48.
266. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, et al. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Mar;49(3):185-94.
267. Poulin J, Stip E, Godbout R. REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2008 Oct;42(13):1086-93.
268. Guérolé F, Chevrier E, Stip E, Godbout R. A microstructural study of sleep instability in drug-naive patients with schizophrenia and healthy controls: sleep spindles, rapid eye movements, and muscle atonia. *Schizophr Res*. 2014 May;155(1-3):31-8.
269. Keshavan MS, Cashmere JD, Miewald J, Yeragani VK. Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):263-72.
270. Sarkar S, Katshu MZUH, Nizamie SH, Praharaj SK. Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Dec;124(1-3):127-33.
271. Kilicaslan EE, Esen AT, Kasal MI, Ozelci E, Boysan M, Gulec M. Childhood trauma, depression, and sleep quality and their association with psychotic symptoms and suicidality in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2017 Dec;258:557-64.
272. Boutros NN, Mucci A, Diwadkar V, Tandon R. Negative symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014 Apr;8(1):28-35B.
273. Yetkin S, Aydın H, Özgen F, Sütcigil L, Bozkurt A. [Sleep architecture in schizophrenia patients]. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry*. 2011;22(1):1-9.

274. Keshavan MS, Miewald J, Haas G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res.* 1995 Aug;29(4):303–14.
275. Kato M, Kajimura N, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Yamadera H, et al. Association between delta waves during sleep and negative symptoms in schizophrenia. Pharmacoeeg studies by using structurally different hypnotics. *Neuropsychobiology.* 1999;39(3):165–72.
276. Zarcone VP, Benson KL. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997 Feb 7;66(2–3):111–20.
277. Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R. Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry.* 2016 15;80(8):599–608.
278. Lee YJ, Cho S-J, Cho IH, Jang JH, Kim SJ. The relationship between psychotic-like experiences and sleep disturbances in adolescents. *Sleep Med.* 2012 Sep;13(8):1021–7.
279. Taylor MJ, Gregory AM, Freeman D, Ronald A. Do sleep disturbances and psychotic-like experiences in adolescence share genetic and environmental influences? *J Abnorm Psychol.* 2015 Aug;124(3):674–84.
280. Andorko ND, Mittal V, Thompson E, Denenny D, Epstein G, Demro C, et al. The association between sleep dysfunction and psychosis-like experiences among college students. *Psychiatry Res.* 2017 Feb;248:6–12.
281. Fisher HL, Lereya ST, Thompson A, Lewis G, Zammit S, Wolke D. Childhood parasomnias and psychotic experiences at age 12 years in a United Kingdom birth cohort. *Sleep.* 2014 Mar 1;37(3):475–82.
282. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001 Dec 1;50(11):884–97.
283. Mam-Lam-Fook C, Danset-Alexandre C, Pedron L, Amado I, Gaillard R, Krebs M-O. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L'Encephale.* 2017 May;43(3):241–53.
284. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Hoffman RE, Davidson L. Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States. In: Miller T, Mednick SA, McGlashan TH, Libiger J, Johannessen JO, editors. *Early Intervention in Psychotic Disorders* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001 [cited 2018 Jun 12]. p. 135–49. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-010-0892-1\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-94-010-0892-1_7)
285. Krebs M-O. [Nonspecific symptoms in the psychotic transition]. *L'Encephale.* 2011 Sep;37(4 Suppl 4):H10-14.
286. Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Woods SW, Hawkins KA, et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the “prodromal” sample. *Schizophr Res.* 2003 May 1;61(1):19–30.

287. Castro J, Zanini M, Gonçalves B da SB, Coelho FMS, Bressan R, Bittencourt L, et al. Circadian rest-activity rhythm in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1–2):50–5.
288. Lunsford-Avery JR, Orr JM, Gupta T, Pelletier-Baldelli A, Dean DJ, Smith Watts AK, et al. Sleep dysfunction and thalamic abnormalities in adolescents at ultra high-risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2013 Dec;151(1–3):148–53.
289. Lunsford-Avery JR, LeBourgeois MK, Gupta T, Mittal VA. Actigraphic-measured sleep disturbance predicts increased positive symptoms in adolescents at ultra high-risk for psychosis: A longitudinal study. *Schizophr Res.* 2015 May;164(1–3):15–20.
290. Lunsford-Avery JR, Gonçalves B da SB, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Auerbach RP, et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophr Res.* 2017 Feb 4;
291. Zanini MA, Castro J, Cunha GR, Asevedo E, Pan PM, Bittencourt L, et al. Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1–3):262–7.
292. Afonso P, Brissos S, Figueira ML, Paiva T. Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep-wake cycles measured by actigraphy. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 30;189(1):62–6.
293. Myers E, Startup H, Freeman D. Cognitive behavioural treatment of insomnia in individuals with persistent persecutory delusions: a pilot trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011 Sep;42(3):330–6.
294. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N, Southgate L. Insomnia and paranoia. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1–3):280–4.
295. Freeman D, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Stahl D, Bebbington P. Persecutory ideation and insomnia: findings from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychiatr Res.* 2010 Nov;44(15):1021–6.
296. Poe S-L, Brucato G, Bruno N, Arndt LY, Ben-David S, Gill KE, et al. Sleep disturbances in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Res.* 2017 Mar;249:240–3.
297. Lunsford-Avery JR, Dean DJ, Mittal VA. Self-reported sleep disturbances associated with procedural learning impairment in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2017 Mar 16;
298. Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, et al. Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol Psychiatry.* 2012 Jan 15;71(2):154–61.
299. Alderman T, Addington J, Bearden C, Cannon TD, Cornblatt BA, McGlashan TH, et al. Negative symptoms and impaired social functioning predict later psychosis in Latino youth at clinical high risk in the North American prodromal longitudinal studies consortium. *Early Interv Psychiatry.* 2015 Dec;9(6):467–75.
300. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results

- from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):241–51.
301. Stowkowy J, Colijn MA, Addington J. Pathways to care for those at clinical high risk of developing psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2013 Feb;7(1):80–3.
302. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2):114–26.
303. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A, Opwis K, Wirz-Justice A, Stoppe G, et al. Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011 Apr;198(4):269–76.
304. Preuss UW, Zetsche T, Jäger M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, et al. Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizophr Res*. 2005 Feb 1;73(1):91–101.
305. McGinty D, Szymusiak R. Neural Control of Sleep in Mammals. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2018 Apr 28]. p. 76–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416066453000074>
306. Vilain J, Galliot A-M, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca P-M, Schürhoff F, et al. [Environmental risk factors for schizophrenia: a review]. *L'Encephale*. 2013 Feb;39(1):19–28.
307. Torous J, Keshavan M. The role of social media in schizophrenia: evaluating risks, benefits, and potential. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 May;29(3):190–5.
308. Jung WH, Borgwardt S, Fusar-Poli P, Kwon JS. Gray matter volumetric abnormalities associated with the onset of psychosis. *Front Psychiatry*. 2012;3:101.
309. Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, Yücel M, Yung AR, Phillips LJ, et al. Neuroimaging and emerging psychotic disorders: the Melbourne ultra-high risk studies. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2007 Aug;19(4):371–81.
310. Khurshid KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci*. 2018 Apr 1;15(3–4):28–32.
311. Canellas F, Lin L, Julià MR, Clemente A, Vives-Bauza C, Ollila HM, et al. Dual cases of type 1 narcolepsy with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014 Sep 15;10(9):1011–8.
312. Roberts RE, Duong HT. Depression and insomnia among adolescents: a prospective perspective. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):66–71.
313. Sivertsen B, Harvey AG, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems and depression in adolescence: results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16-18 years. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Aug;23(8):681–9.
314. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK, Bruni O. The direction of the relationship between symptoms of insomnia and psychiatric disorders in adolescents. *J Affect Disord*. 2017 Jan;207:167–74.
315. de Zambotti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev*. 2018 Jun;39:12–24.

316. Roane BM, Taylor DJ. Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep*. 2008 Oct;31(10):1351–6.
317. Sivertsen B, Skogen JC, Jakobsen R, Hysing M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Apr 1;149:180–6.
318. Mike TB, Shaw DS, Forbes EE, Sitnick SL, Hasler BP. The hazards of bad sleep—Sleep duration and quality as predictors of adolescent alcohol and cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2016 01;168:335–9.
319. Hasler BP, Franzen PL, de Zambotti M, Prouty D, Brown SA, Tapert SF, et al. Eveningness and Later Sleep Timing Are Associated with Greater Risk for Alcohol and Marijuana Use in Adolescence: Initial Findings from the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Jun;41(6):1154–65.
320. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675–700.
321. Arora T, Broglia E, Pushpakumar D, Lodhi T, Taheri S. An Investigation into the Strength of the Association and Agreement Levels between Subjective and Objective Sleep Duration in Adolescents. Xia Y, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug 9;8(8):e72406.
322. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiol Camb Mass*. 2008 Nov;19(6):838–45.
323. Zinkhan M, Berger K, Hense S, Nagel M, Obst A, Koch B, et al. Agreement of different methods for assessing sleep characteristics: a comparison of two actigraphs, wrist and hip placement, and self-report with polysomnography. *Sleep Med*. 2014 Sep;15(9):1107–14.
324. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 11;285(14):1856–64.
325. Gradisar M, Dohnt H, Gardner G, Paine S, Starkey K, Menne A, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy plus bright light therapy for adolescent delayed sleep phase disorder. *Sleep*. 2011 Dec 1;34(12):1671–80.
326. Bradley J, Freeman D, Chadwick E, Harvey AG, Mullins B, Johns L, et al. Treating Sleep Problems in Young People at Ultra-High Risk of Psychosis: A Feasibility Case Series. *Behav Cogn Psychother*. 2018 May;46(3):276–91.
327. Morin CM. Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Med Rev*. 2003 Jun;7(3):263–79.

## 10. Annexes

### Annexe 1. Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le : ... /... /... (Jour/mois/année)

*Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.*

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ? Heure habituelle du coucher : .....

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ? Nombre de minutes : .....

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ? Heure habituelle du lever : .....

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit) Heures de sommeil par nuit : .....

*Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions:*

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	<b>Pas au cours du dernier mois</b>	<b>Moins d'une fois par semaine</b>	<b>Une ou deux fois par semaine</b>	<b>Trois ou quatre fois par semaine</b>
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				

c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ? Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil?

Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ? Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ? Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

Ni l'un, ni l'autre. Oui, mais dans une chambre différente. Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit. Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	<b>Pas au cours du dernier mois</b>	<b>Moins d'une fois par semaine</b>	<b>Une ou deux fois par semaine</b>	<b>Trois ou quatre fois par semaine</b>
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

### Score global au PSQI :

<b>Calcul du score global au PSQI</b>
---------------------------------------

Le PSQI comprend 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner 7 "composantes" du score global, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score

s'additionnent pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 voulant dire qu'il n'y a aucune difficulté, et 21 indiquant au contraire des difficultés majeures.

### Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la question 6, et attribuez un score : Très bonne = 0 Assez bonne = 1 Assez mauvaise = 2 Très mauvaise = 3

Score de la composante 1 = .....

### Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la question 2, et attribuez un score :  
 $\leq 15$  mn = 0, 16-30 mn = 1, 31-60 mn = 2, >60 mn = 3

Score de la question 2 = .....

- Examinez la question 5a, et attribuez un score :  
 Pas au cours du dernier mois = 0, Moins d'une fois par semaine = 1, Une à deux fois par semaine = 2, Trois à quatre fois par semaine = 3

Score de la question 5a = .....

- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :  
 Somme de 0 = 0, Somme de 1-2 = 1, Somme de 3-4 = 2, Somme de 5-6 = 3

Score de la composante 2 = .....

### Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la question 4, et attribuez un score :  
 $>7$  h = 0, 6-7 h = 1, 5-6 h = 2,  $<5$  h = 3

Score de la composante 3 = .....

### Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (question 4) : .....

- Calculez le nombre d'heures passées au lit :

Heure du lever (question 3) : .....

Heure du coucher (question 1) : .....

Nombre d'heures passées au lit : .....

- Calculez l'efficacité du sommeil :  $(\text{Nb heures sommeil} / \text{Nb heures au lit}) \times 100 =$   
 Efficacité habituelle (en %)  $\Rightarrow (\dots\dots\dots / \dots\dots\dots) \times 100 = \dots\dots\dots \%$

- Attribuez le score de la composante 4 :  $>85\% = 0$ ,  $75-84\% = 1$ ,  $65-74\% = 2$ ,  $<65\% = 3$

Score de la composante 4 = ...

### **Composante 5 : Troubles du sommeil**

- Examinez les questions 5b à 5j, et attribuez des scores à chaque question :  
Pas au cours dernier mois = 0, Moins d'une fois par semaine = 1, Une ou deux fois par semaine = 2, Trois ou quatre fois par semaine = 3
- Score de la question 5b = ..... 5c = ..... 5d = ..... 5e = ..... 5f = .....  
5g = ..... 5h = ..... 5i = ..... 5j = .....

Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :  
Somme de 0 = 0, Somme de 1-9 = 1, Somme de 10-18 = 2, Somme de 19-27 = 3,  
Score de la composante 5 = .....

### **Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil**

- Examinez la question 7, et attribuez un score :  
Pas au cours du dernier mois = 0, Moins d'une fois par semaine = 1, Une ou deux fois par semaine = 2, Trois ou quatre fois par semaine = 3  
Score de la composante 6 = .....

### **Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée**

- Examinez la question 8, et attribuez un score :  
Pas au cours du dernier mois = 0, Moins d'une fois par semaine = 1, Une ou deux fois par semaine = 2, Trois ou quatre fois par semaine = 3  
Score de la question 8 = .....
- Examinez la question 9, et attribuez un score :  
Pas du tout un problème = 0, Seulement un tout petit problème = 1, Un certain problème = 2, Un très gros problème = 3  
Score de la question 9 = .....
- Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :  
Somme de 0 = 0, Somme de 1-2 = 1, Somme de 3-4 = 2, Somme de 5-6 = 3  
Score de la composante 7 = .....

**Score global au PSQI: Additionnez les scores des 7 composantes :**

## Annexe 2. Sleep-50

### • General Information

Name:

Date:                                      Gender: Male/Female                                      Age:

Current Occupation/Company:

Height:                                      Current Weight:                                      Lbs. Neck circumference:

Referring physician:                                      Family physician:

What is your primary problem with sleep?

How long have you had this sleep problem?

List other problems with your sleep (indicate duration in months/years):

a) \_\_\_\_\_

b) \_\_\_\_\_

c) \_\_\_\_\_

Have you had a sleeping problem diagnosed in the past? Yes/No

If yes, what was the problem and what treatment(s) was/were recommended?

Did the treatment(s) help?

Where was the diagnosis made?

### • Sleep Schedule and Sleep Hygiene

What time do you usually go to bed on weekdays?..... \_\_\_\_:\_\_\_\_ A.M. P.M.

What time do you usually get up on weekdays?..... \_\_\_\_:\_\_\_\_ A.M. P.M.

What time do you usually go to bed on weekends? ..... \_\_\_\_:\_\_\_\_ A.M. P.M.

What time do you usually get up on weekends? ..... \_\_\_\_:\_\_\_\_ A.M. P.M.

How many hours do you usually sleep on weekdays that you work?

How many hours do you usually sleep on weekends that you don't work?

Are you usually refreshed by a nights sleep? Yes/No

Do you keep a fairly regular sleep/wake schedule? Yes/No

Do you nap during the day? Yes/No

If yes, how many naps per day?

How long do they average?

Are you refreshed by your naps? Yes/No

Do you read in bed? Yes/No

Do you watch TV in bed?Yes/No

Do you write in bed? Yes/No

Do you eat in bed? Yes/No

Do you eat prior to bedtime? Yes/No

Do you currently do shift work? Yes/No

Have you done shift work in the past? Yes/No

If yes to either of the last two questions, do you have trouble sleeping when you are doing shift work? Yes/No

If you could set your own schedule:

What time would you go to bed? \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ A.M. P.M.

What time would you get up? \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ A.M. P.M.

- **Insomnia**

*Answer the following questions based on your experience in the last six months, with “night” meaning your major sleeping time.*

Do you often have trouble getting to sleep at night? Yes/No

What is the average number of minutes it takes you to fall asleep at night?

Do you often have awakenings during the night? Yes/No

If yes, average number of times per night?

If yes, why do you awaken?

Do you awaken and have trouble falling back to sleep? Yes/No

If yes, how long are these periods of wakefulness when added together? \_\_\_\_\_ minutes per night?

Have you ever been told you make unusual movements such as talking, swinging arms about, acting out dreams, etc. during sleep? Yes/No

If yes, how frequently? \_\_\_\_\_ per week / month / year (circle one)

What age did they begin? \_\_\_\_\_ years

Please describe

Have you ever caused injury to yourself or others when you were asleep? Yes/No

If yes, how frequently? \_\_\_\_\_ per week / month / year (circle one)

Please describe:

- **Movement**

*Answer the following questions based on the most recent six months.*

Are your bed covers extremely messy in the morning when you wake up? Yes/No

Do you awaken yourself by kicking your legs during the night? Yes/No

Has your bed partner ever complained of your legs kicking during the night? Yes/No

Do you have restless sense of discomfort (crawling movement) in your legs during the waking hours? Yes/No

Do you exercise regularly? Yes/No

- **Excessive Sleepiness Epworth Sleepiness Scale**

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations?

*Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation: 0 = no chance of dozing 1 = slight chance of dozing 2 = moderate chance of dozing 3 = high chance of dozing NA = not applicable*

Situation Chance of dozing and reading

Watching TV

Sitting inactive in a public place (a meeting)

As a passenger in a car for an hour without a break

Lying down to rest in the afternoon

Sitting and talking to someone

Sitting quietly after lunch without alcohol

In a car, while stopped for a few minutes in traffic

**TOTAL**\_\_\_\_\_

Are you bothered by waking up too early and not being able to get back to sleep?  
Yes/No

If yes, what is the average number of nights per week?   night(s) per week

How many nights a week do you feel you have a sleep problem?    night(s) per week

Is your sleep disrupted by your bed partner? Yes/No

If yes, what disturbs you? Snoring/Movement

Other:

- **Parasomnias**

Did you have a sleep problem as a child? Yes/No

If yes, describe:

Do you currently have nightmares or night terrors? Yes/No

If yes, how frequently?    per week /month / year (circle one)

What age did they begin? \_\_\_\_\_ years

Do you grind or clench your teeth at night? Yes/No

Did you frequently wet the bed as a child? Yes/No

Have you ever been told that you walk in your sleep? Yes/No

Have you recently walked in your sleep? Yes/No

Have you ever felt sudden muscle weakness when you laughed, got angry or were surprised? Yes/No

If yes, describe:

Have you ever been unable to move your body just as you were falling asleep or waking up? Yes/No

If yes, describe:

Do you have difficulty distinguishing your dreams from reality? Yes/No

If yes, describe:

- **General**

How often do you wake with morning headaches? Never/Monthly/Weekly/Daily

Have you ever been told that you stop breathing during your sleep? Yes/No

If yes, how often do you stop breathing during sleep? Some nights/Every night

Have you ever awoken with a snort, choking sensation, or short of breath? Yes/No

If yes, how often does this occur? Some nights/Every night

How often do you snore? Never/Monthly/Weekly/Daily

How loud is your snoring? Not very/Somewhat/Very

In which position(s) do you prefer to sleep?

Do you feel excessively sleepy in the daytime? Yes/No

If yes, how long:            months / years (circle one)

Do you feel that your sleepiness is a result of poor quality of nighttime sleep? Yes/No

Have you ever had an accident or a near-miss because of falling asleep driving?

Yes/No

If yes, describe:

Does sleep position affect your snoring? Yes/No

Do you have difficulty breathing through your nose? Yes/No

Have you ever had surgery on your upper airway? Yes/No

If yes, describe:

Do you have heartburn, gastric reflux, or hiatal hernia? Yes/No

Do you use oxygen or any type of medical equipment when you sleep? Yes/No

If yes, describe:

Please recall your weight history

Please list your current medical problems, such as high blood pressure, heart disease, stroke, lung disease, etc.

- **Family History**

Do other members of your immediate family (e.g. father, mother, siblings, children) snore? Yes/No

If yes, explain

Do other members of your immediate family have excessive daytime sleepiness? Yes/No

Do other members of your immediate family have any other problems with sleep?

Yes/No

If yes, explain

- **Psychological History**

Do you feel depressed? Yes/No

If yes, how often?

Do you feel depressed now? Yes/No

Have you had a personality change? Yes/No

If yes, describe

Have you ever seen a psychiatrist or any other type of counselor? Yes/No

Currently?

- **Social History**

Have you ever smoked cigarettes? Yes/No

Do you currently smoke cigarettes? Yes/No

If yes, how many packs per day?

Years of smoking?

If you quit smoking, when did you quit?

Have you ever smoked cigars, a pipe or chewed tobacco? Yes/No

Currently? Yes/No

Please indicate the number of cups per day consumed of the following beverages:

Caffeinated coffee (8oz)

Caffeinated tea (8oz)

Caffeinated soft drinks (12oz)

Do you currently smoke marijuana or take any other mood altering illicit drugs?

Yes/No

If yes, what and how often?

Did you ever drink alcohol? Yes/No

Do you currently drink alcohol? Yes/No

If yes, on the average, how many alcoholic drinks do you take on weekdays (working days)? ....per day

On the average, how many alcoholic drinks do you take on weekends (non working days)? .... per day

Please list medications that are taken (both prescribed and over the counter):

Additional comments regarding your sleep:

### Annexe 3. Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

*For each question, please select the answer that best describes you by circling the point value that best indicates how you have felt in recent weeks.*

1. Approximately what time would you get up if you were entirely free to plan your day?

- [5] 5:00 AM–6:30 AM (05:00–06:30 h)
- [4] 6:30 AM–7:45 AM (06:30–07:45 h)
- [3] 7:45 AM–9:45 AM (07:45–09:45 h)
- [2] 9:45 AM–11:00 AM (09:45–11:00 h)
- [1] 11:00 AM–12 noon (11:00–12:00 h)

2. Approximately what time would you go to bed if you were entirely free to plan your evening?

- [5] 8:00 PM–9:00 PM (20:00–21:00 h)
- [4] 9:00 PM–10:15 PM (21:00–22:15 h)
- [3] 10:15 PM–12:30 AM (22:15–00:30 h)
- [2] 12:30 AM–1:45 AM (00:30–01:45 h)
- [1] 1:45 AM–3:00 AM (01:45–03:00 h)

3. If you usually have to get up at a specific time in the morning, how much do you depend on an alarm clock?

- [4] Not at all
- [3] Slightly
- [2] Somewhat
- [1] Very much

4. How easy do you find it to get up in the morning (when you are not awakened unexpectedly)?

- [1] Very difficult
- [2] Somewhat difficult
- [3] Fairly easy
- [4] Very easy

5. How alert do you feel during the first half hour after you wake up in the morning?

- [1] Not at all alert
- [2] Slightly alert
- [3] Fairly alert
- [4] Very alert

6. How hungry do you feel during the first half hour after you wake up?

- [1] Not at all hungry

- [2] Slightly hungry
- [3] Fairly hungry
- [4] Very hungry
7. During the first half hour after you wake up in the morning, how do you feel?
- [1] Very tired
- [2] Fairly tired
- [3] Fairly refreshed
- [4] Very refreshed
8. If you had no commitments the next day, what time would you go to bed compared to your usual bedtime?
- [4] Seldom or never later
- [3] Less than 1 hour later
- [2] 1-2 hours later
- [1] More than 2 hours later
9. You have decided to do physical exercise. A friend suggests that you do this for one hour twice a week, and the best time for him is between 7-8 AM (07-08 h). Bearing in mind nothing but your own internal “clock,” how do you think you would perform?
- [4] Would be in good form
- [3] Would be in reasonable form
- [2] Would find it difficult
- [1] Would find it very difficult
10. At approximately what time in the evening do you feel tired, and, as a result, in need of sleep?
- [5] 8:00 PM–9:00 PM (20:00–21:00 h)
- [4] 9:00 PM–10:15 PM (21:00–22:15 h)
- [3] 10:15 PM–12:45 AM (22:15–00:45 h)
- [2] 12:45 AM–2:00 AM (00:45–02:00 h)
- [1] 2:00 AM–3:00 AM (02:00–03:00 h)
11. You want to be at your peak performance for a test that you know is going to be mentally exhausting and will last two hours. You are entirely free to plan your day. Considering only your “internal clock,” which one of the four testing times would you choose?
- [6] 8 AM–10 AM (08–10 h)
- [4] 11 AM–1 PM (11–13 h)
- [2] 3 PM–5 PM (15–17 h)
- [0] 7 PM–9 PM (19–21 h)
12. If you got into bed at 11 PM (23 h), how tired would you be?
- [0] Not at all tired
- [2] A little tired

[3] Fairly tired

[5] Very tired

13. For some reason you have gone to bed several hours later than usual, but there is no need to get up at any particular time the next morning. Which one of the following are you most likely to do?

[4] Will wake up at usual time, but will not fall back asleep

[3] Will wake up at usual time and will doze thereafter

[2] Will wake up at usual time, but will fall asleep again

[1] Will not wake up until later than usual

14. One night you have to remain awake between 4-6 AM (04-06 h) in order to carry out a night watch. You have no time commitments the next day. Which one of the alternatives would suit you best?

[1] Would not go to bed until the watch is over

[2] Would take a nap before and sleep after

[3] Would take a good sleep before and nap after

[4] Would sleep only before the watch

15. You have two hours of hard physical work. You are entirely free to plan your day. Considering only your internal “clock,” which of the following times would you choose?

[4] 8 AM–10 AM (08–10 h)

[3] 11 AM–1 PM (11–13 h)

[2] 3 PM–5 PM (15–17 h)

[1] 7 PM–9 PM (19–21 h)

16. You have decided to do physical exercise. A friend suggests that you do this for one hour twice a week. The best time for her is between 10-11 PM (22-23 h). Bearing in mind only your internal “clock,” how well do you think you would perform?

[1] Would be in good form

[2] Would be in reasonable form

[3] Would find it difficult

[4] Would find it very difficult

17. Suppose you can choose your own work hours. Assume that you work a five-hour day (including breaks), your job is interesting, and you are paid based on your performance. At approximately what time would you choose to begin?

[5] 5 hours starting between 4–8 AM (05–08 h)

[4] 5 hours starting between 8–9 AM (08–09 h)

[3] 5 hours starting between 9 AM–2 PM (09–14 h)

[2] 5 hours starting between 2–5 PM (14–17 h)

[1] 5 hours starting between 5 PM–4 AM (17–04 h)

18. At approximately what time of day do you usually feel your best?

[5] 5–8 AM (05–08 h)

[4] 8–10 AM (08–10 h)

[3] 10 AM–5 PM (10–17 h)

[2] 5–10 PM (17–22 h)

[1] 10 PM–5 AM (22–05 h)

19. One hears about “morning types” and “evening types.” Which one of these types do you consider yourself to be?

[6] Definitely a morning type

[4] Rather more a morning type than an evening type

[2] Rather more an evening type than a morning type

[1] Definitely an evening type

\_\_\_\_\_ Total points for all 19 questions

#### INTERPRETING AND USING YOUR MORNINGNESS-EVENINGNESS SCORE

This questionnaire has 19 questions, each with a number of points. First, add up the points you circled and enter your total morningness-eveningness score here:

Scores can range from 16-86. Scores of 41 and below indicate "evening types." Scores of 59 and above indicate "morning types." Scores between 42-58 indicate "intermediate types."

## Annexe 4. Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on n'est pas stimulé. (Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom : ..... Nom : .....

Date de naissance:..... Date du test :.....

Ronflement? ..... Oui ..... Non.....

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

Notez 0 : si c'est exclu. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: aucune chance

Notez 1 : si ce n'est pas impossible. «Il y a un petit risque»: faible chance

Notez 2 : si c'est probable. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance moyenne

Notez 3 : si c'est systématique. «Je somnolerais à chaque fois» : forte chance.

- Pendant que vous êtes occupé à lire un document ..... 0 1 2 3
- Devant la télévision ou au cinéma ..... 0 1 2 3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès) 0 1 2 3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) ..... 0 1 2 3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent..... 0 1 2 3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... 0 1 2 3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool..... 0 1 2 3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage ..... 0 1 2 3

Total (de 0 à 24) :

- En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.
- De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.
- Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

## Annexe 5. Échelle de Fatigue Sommeil et Médecine Générale (EFSMG)

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique, ou psychique, qui impose la mise au repos. On estime que c'est un état pathologique lorsque la personne se sent durablement pénalisée par rapport à son niveau de forme habituel.

Cette échelle est un outil (non validé) destinée à en chiffrer l'importance.

Affectez les 8 propositions suivantes d'une note de 0 à 3:

0 = Pas du tout exact

1 = Parfois exact

2 = Souvent exact

3 = Tout à fait exact

- J'ai dû limiter mes loisirs à cause de la fatigue; 0 / 1 / 2 / 3
- Dans la journée, j'ai besoin de m'allonger même si je ne m'endors pas, 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai beaucoup de mal à me concentrer; 0 / 1 / 2 / 3
- Je redoute des moments de défaillance de mon corps; 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai souvent des douleurs ou des malaises (vertiges) inexplicables; 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai brutalement des coups de fatigue extrême; 0 / 1 / 2 / 3
- C'est en fin d'après midi, que je me sens le plus fatigué; 0 / 1 / 2 / 3
- Lorsque je suis réveillé le matin j'ai du mal à me mettre debout; 0 / 1 / 2 / 3

Calculez le total: ..... /24

Un score supérieur à 8 peut indiquer une fatigue excessive et vous devez discuter de ce résultat avec votre médecin.

En l'absence de cause connue, on peut envisager l'hypothèse d'un problème d'efficacité de votre sommeil en rapport avec des perturbations de vos horloges biologiques. L'établissement d'un Agenda-Veille-Sommeil pendant quelques semaines vous aidera à observer votre rythme de sommeil et d'activité.

Attention, vous devrez garder à l'esprit que la privation de sommeil provoque la somnolence diurne, mais que paradoxalement, l'excès de sommeil peut, au contraire, aggraver la fatigue.

**Résumé :**

La maturation cérébrale à l'adolescence semble modifier le sommeil. Le dysfonctionnement de la maturation cérébrale à l'adolescence dans la schizophrénie pourrait donc entraîner des perturbations spécifiques du sommeil. Nous avons synthétisé les données sur le sommeil et la maturation cérébrale dans la schizophrénie. Nous avons ensuite évalué l'état des connaissances actuelles sur le sommeil dans la population à Ultra-Haut Risque (UHR) de psychose.

Une revue de la littérature systématique sur la base de données PubMed et ScienceDirect a été réalisée sans bornes de durées. Les mots clés suivants ont été utilisés: sleep disorder AND ultra-high-risk OR psychosis risk mental states OR at-risk mental state. Cette recherche a permis d'identifier sept études s'intéressant aux troubles du sommeil chez les patients à risque. L'allongement de la latence d'endormissement semble être l'anomalie du sommeil la plus retrouvée à la fois chez les patients avec schizophrénie et chez les UHR, signe d'une perturbation du sommeil homéostatique et circadienne.

De cette recherche, nous retenons qu'il semble pertinent d'évaluer le sommeil dans cette population, par des méthodes subjectives et objectives, pour permettre une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale. Le sommeil pouvant possiblement permettre à terme de modifier l'évolution des patients UHR: diminuer l'intensité des symptômes, l'impact fonctionnel des troubles voire retarder l'entrée dans la schizophrénie. Ce sujet est donc une voie de recherche pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie.

**Title :** Sleep disorders in at-risk mental state patient and its links with brain maturation in adolescence.

**Abstract :**

Cerebral maturation in adolescence seems to change sleep. The dysfunction of brain maturation in adolescence in schizophrenia could therefore lead to specific disturbances of sleep. We synthesized data on sleep and brain maturation in schizophrenia. We then assessed the state of current knowledge about sleep in the Ultra-High Risk (UHR) population of psychosis.

A review of the systematic literature based on PubMed and ScienceDirect data was carried out without bounds of durations. The following keywords have been used: sleep disorder AND ultra-high-risk OR at-risk mental state. This research identified seven studies of sleep disorders in at-risk patients.

Longer sleep latency appears to be the most common sleep abnormality in both schizophrenia and UHR patients, sign of a disturbance of homeostatic and circadian sleep.

From this research, we consider that it seems relevant to evaluate sleep in this population, by subjective and objective methods, to allow management by cognitive-behavioral therapy. Sleep may eventually allow to change the evolution of UHR patients: decrease the intensity of symptoms, the functional impact of disorders or even delay entry into schizophrenia. This subject is therefore a research avenue for a better understanding of the physiopathology of schizophrenia.

**Mots clefs :** troubles du sommeil, ultra-haut risque, maturation cérébrale, adolescence, schizophrénie

**Key-words :** sleep disorders, at-risk mental state, brain maturation, adolescence, schizophrenia