

Université de Montréal

**Importance du sommeil chez des patients orthopédiques avec fracture, une revue de la
littérature**

Par

Gabrielle Beetz

Programme des cycles supérieurs en sciences biomédicales, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)

en Sciences biomédicales, Option musculo-squelettique

Décembre 2020

© Gabrielle Beetz, 2020

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

**Importance du sommeil chez des patients orthopédiques avec fracture, une revue de la
littérature**

Présenté par

Gabrielle Beetz

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Pascal-André Vendittoli

Président-rapporteur

Dominique Rouleau

Directrice de recherche

Louis De Beaumont

Codirecteur

Jérôme Gauvin-Lepage

Membre du jury

Résumé

Les troubles du sommeil constituent un enjeu appréciable dans le domaine orthopédique, puisque ces troubles peuvent non seulement augmenter le risque de chutes et d'accidents de la route, mais également diminuer la densité osseuse et altérer la guérison de patients présentant une ou plusieurs fractures. Il est à cet effet estimé qu'entre 20 % et 40 % de patients présentant une fracture se plaignent de troubles du sommeil 3 mois post-trauma. Toutefois, l'étude du sommeil en phase aigüe suivant une fracture est à ce jour moins documentée. Le présent mémoire présente un projet de recherche clinique qui voulait étudier l'impact du sommeil supérieur sur la récupération de ceux-ci en phase aigüe chez des patients avec une fractures du membre. Toutefois, la situation de pandémie à la COVID-19 a rendu impossible la réalisation de ce projet clinique. La méthode prévue est présentée. L'utilisation d'une montre d'actigraphie sur une période de 14 jours suivant la fracture aurait permis de recueillir plusieurs paramètres du sommeil, en combinaison avec l'utilisation de questionnaires sur la qualité du sommeil, l'intensité de la douleur et la fonction du membre atteint. Un suivi longitudinal (>3 mois) était prévu pour évaluer les troubles du sommeil persistant à travers le temps à l'aide des mêmes questionnaires. En deuxième partie, ce mémoire propose une revue narrative détaillée de la littérature décrivant l'impact des troubles du sommeil sur le risque de chutes, d'accidents de la route et de fractures, en plus de leurs impacts sur la guérison osseuse et les mécanismes sous-jacents chez une population orthopédique. Il fut observé que non seulement une qualité optimale de sommeil permet d'éviter des accidents de la route et par conséquent d'éviter des blessures orthopédiques majeures, mais également est nécessaire à une récupération osseuse post-fracture. Or, de plus amples études permettront une compréhension approfondie des mécanismes qui sous-tendent cette relation.

Mots-clés : traumatisme orthopédique, cycle éveil-sommeil, horloge circadienne, ostéoporose, traitement, douleur chronique.

Abstract

Sleep disturbances are highly relevant in the orthopedic field, as they can increase the risks of falls, decrease bone density, and lead to poor fracture and health outcomes in patients with fractures. It is estimated that between 20% to 40% of patients presenting one fracture will report difficulty to sleep 3 months following trauma. However, the impact of sleep in the acute phase following fracture is less studied. Therefore, this present thesis aimed to propose a clinical research project evaluating the impact of sleep on the recuperation of patients in the acute phase following fracture. To this end, we will use an actigraphy watch over a 14-day period following fracture to collect various sleep parameters, in combination with questionnaires on sleep quality, pain intensity and function of the fractured limb. A longitudinal follow-up (>3 months) will allow evaluating if sleep difficulties persist over time, using aforementioned questionnaires. The second part of this thesis presents a detailed narrative review of the literature describing the impact of sleep disturbances on falls, motor vehicle accidents and fractures in addition to their impact on fracture outcomes and the underlying physiopathological mechanisms. We observed that not only optimal sleep quality is essential in prevention of motor vehicule accident, but is also a key element to recovery after an orthopedic trauma. Futur research will allow a better understing of sleep and bone relation.

Keywords: orthopedic trauma, sleep-wake, injuries, circadian clock, osteoporosis, treatment, chronic pain.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures	10
Liste des sigles et abréviations	11
Remerciements.....	15
Chapitre 1 – Introduction	16
Mise en contexte de la problématique	16
Introduction au sommeil.....	17
Mécanismes impliqués dans la régulation du sommeil	18
Outils permettant l'étude du sommeil.....	19
Mesures objectives.....	19
Mesures subjectives	20
Les troubles du sommeil.....	20
L'insomnie.....	21
Définition et épidémiologie	21
Retombées cliniques de l'insomnie.....	22
Facteurs augmentant le risque d'insomnie	22
L'apnée obstructive du sommeil.....	23
Définition et épidémiologie	23
Retombées cliniques de l'AOS	24

Facteurs augmentant le risque d'AOS.....	24
Aperçu des autres troubles du sommeil et difficultés associées.....	24
Les traumatismes orthopédiques.....	25
Les fractures.....	26
Définition et épidémiologie	26
Retombées cliniques et socioéconomiques	26
Causes et facteurs de risque menant à une fracture	27
Aperçu des mécanismes sous-jacents à la guérison osseuse et à la douleur suite à une fracture	28
L'importance du sommeil chez des patients avec fractures	30
Les troubles du sommeil comme facteurs à risques de fractures	30
Les troubles du sommeil suite à une fracture	30
Objectifs de ce présent mémoire	33
Hypothèse de recherche :.....	33
Chapitre 2 - Méthodologie	35
Participants.....	35
Design expérimental et déroulement de l'étude :	36
Déroulement de l'étude et mesures recueillies	36
Évaluation et caractérisation du sommeil	36
Actigraphie :	36
Questionnaires du sommeil :	38
Évaluation des mesures cliniques	39
Évaluation de la douleur ressentie.....	39
Évaluation de la capacité fonctionnelle du membre fracturé	39

Questionnaires concernant la dépression et l’anxiété.....	40
Calcul de taille de l’échantillon	40
Analyses statistiques :	41
Chapitre 3 - Résultats	43
Chapitre 4 – Insertion de l’article	44
Introduction	46
Search methodology	48
Discussion	49
Sleep disturbances as an indirect risk of trauma fracture	49
Sleep disturbances as a risk factor for falls	49
Sleep disturbances as a risk factor for MVA	51
Sleep medication as a risk factor for falls and MVA.....	52
Overlapping mechanisms between sleep, circadian system and bone metabolism, an overview.....	53
Sleep disturbances and fracture outcomes.....	56
The complex relationship between sleep and pain following fractures	56
Mechanisms underlying the association between sleep and pain in context of fractures	57
Consequences of sleep disturbances on the patient’s recovery	60
Important management considerations	62
Conclusion	65
Tables.....	67
Figures	71
Chapitre 5 – Discussion	74
Rappel des objectifs et synthèse des résultats.....	74

Les troubles du sommeil comme facteur de risque de fractures	74
Le sommeil comme élément clé du rétablissement du patient	75
Directions futures.....	76
Une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents au sommeil et le métabolisme osseux.....	76
Ajout de mesures objectives et subjectives afin de caractériser les troubles du sommeil ..	78
Investigation des conséquences cliniques à long terme de la concomitance de troubles du sommeil et de douleur en contexte de fractures	78
Investigation de la relation entre la sévérité du trauma et les troubles du sommeil	79
Bienfaits d’une prise en charge étroite des patients post-fracture et de suivis longitudinaux	80
Application de l’intelligence artificielle au domaine orthopédique	82
Limitations et forces.....	83
Chapitre 6 – Conclusion	84
Références bibliographiques	85

Liste des tableaux

Tableau 1. – Main recommendations from the Canadian Sleep Society for assessing fitness to drive in noncommercial drivers, adapted from Ayas and colleagues, 2014.....	67
Tableau 2. – Proposed risks factors for chronic pain following surgery, adapted from Glare and al. 2019	68
Tableau 3. – Suggested simple questions that orthopedic surgeon can ask to screen for sleep disorders among patients with fractures.....	69
Tableau 4. – Main recommendations for a good sleep hygiene.....	70

Liste des figures

Figure 1. –	Design expérimental de l'étude clinique proposée.....	42
Figure 2. –	Possible impact of sleep disturbances in patients with fractures.....	71
Figure 3. –	Suggested role of the orthopedic surgeon in reducing the impact of sleep disturbances in patients with fractures	72
Figure 4. –	Most common risk factors for obstructive sleep apnea and insomnia.	73

Liste des sigles et abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AOS : Apnée obstructive du sommeil

ASC : Apnée du sommeil central

BDA : Beck Depression Inventory

BDI : Beck Depression Inventory

BMAL1 : Brain and muscle ARNT-like protein 1

BMD : Bone mineral density

BMP-2 à 6 : Bone morphogenetic protein 2-6

BPI : Brief Pain Inventory

BTM : Bone turnover marker

CGRP : Calcitonine gene related peptide (peptide relié au gene calcitonine)

CLOCK : Circadian locomotor output cycles kaput

CNS : Central nervous system

CPAP : Continuous positive airway

CPM : Conditioned pain modulation

CRP : C-reactive protein

Crys : Cryptochrome genes

CSA : Central sleep apnea

CTX : C-terminal telopeptide of type I

DMO : Densité mineral osseuse

DNIC : Diffuse noxious inhibitory controls

EEG : Électroencéphalographie

EES : Epworth Sleepiness Scale

EPM : Endogenous pain modulation

GRO/KC : Human growth-regulated oncogenes/ keratinocyte chemoattractant

IA : Intelligence artificielle

Il-1, IL-6 : Interleukin-1, 6

ISI : Insomnia Severity Index

ISS : Injury Severity Score

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein 1

MIP-1 α : Macrophage inflammatory protein 1 alpha

MVA : Motor vehicle accident

NGF : Nerve growth factor

NI : Neuroinflammation

Non-REM : Non-rapid eyes mouvement

NoSA score : Neck, obesity, snoring, age, sex score

NSAIDs : Non-steroid anti-inflammatory drugs

NSC : Noyau suprachiasmatique

OSA : Obstructive sleep apnea

OT : Orthopedic trauma

P1NP : Procollagen type I aminoterminal propeptide

Pers : Period gene

PROMIS : Patient Reported Outcomes Measurement Information System

PSG : Polysomnographie/polysomnography

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

RCT : Randomized control trial

REM : Rapid eyes mouvement

Rors : RAR-related orphan nuclear receptor

rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation

SE : Sleep efficiency

SNC : Système nerveux central

SOL : Sleep onset latency

SP : Substance P

tACS : Transcranial alternating current stimulation

TCC : Traumatise craniocérébral

TCCL : Traumatisme craniocerebral léger

tDCS : Transcranial direct current electric stimulation

TGF- β : Transforming growth factor beta

TMD : Temporomandibular disorders

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

TrkA : Récepteur kinase A

TSP : Temporal summation of pain

TST : Total sleep time

WASO : Wake time after sleep inset

Ce mémoire est dédié à mes grands-parents qui de par leur savoir intellectuel ne cessent de m'impressionner et m'apprendre tous les jours.

Remerciements

Un merci tout particulier à ma directrice de recherche et mon codirecteur de recherche pour leur soutien à travers cette maîtrise, pour leur dévouement et de m'avoir accueillie à leurs laboratoires. J'aurai appris auprès d'eux innombrables connaissances et habiletés scientifiques, mais aurai aussi partagé de nombreux souvenirs de rire et de joie.

Un grand merci à tous les membres du laboratoire avec qui de belles amitiés se sont tissées et qui m'ont toujours apporté aide et soutien lorsque j'en avais besoin.

Un énorme merci à mes proches qui surent toujours me rassurer et m'épauler à travers ce processus.

Chapitre 1 – Introduction

Mise en contexte de la problématique

Le sommeil se caractérise par un processus physiologique vital au maintien de l'homéostasie du corps humain (Siegel, 2005). Il est essentiel non seulement à la régulation de nombreux mécanismes moléculaires, mais s'avère également primordial à plusieurs fonctions nécessaires au quotidien (ex. : concentration, récupération physique et psychologique, apprentissage) (Siegel, 2005), sans quoi des effets délétères et néfastes sur la santé d'un individu peuvent en découler (Walker et Stickgold, 2006). À cet effet, les troubles du sommeil constituent un enjeu médical, sociétal et économique majeur, et ce, à l'échelle mondiale (Hillman et al., 2018; Hillman et Lack, 2013). L'incidence des troubles du sommeil à travers la population ne fait qu'augmenter chaque année, affectant jusqu'à 20% à 30% de la population (Hillman et Lack, 2013), et devenant ainsi un problème substantiel que les cliniciens de diverses spécialités de la santé sont confrontés. Il est d'ailleurs primordial pour ceux-ci d'évaluer la qualité du sommeil de leur patients, considérant les impacts majeurs que les troubles du sommeil peuvent entraîner à divers niveaux non seulement médicaux, mais également lors d'activités courantes. À titre d'exemple, les troubles du sommeil augmentent les risques d'accidents et de blessures (Cauley et al., 2019; Morin et al., 2020; Tregear et al., 2010) pouvant mener à un trauma orthopédique notamment en raison des symptômes qui les caractérisent (i.e. : manque de vigilance ou de concentration, un surplus de fatigue ou tout autre symptôme attribuable à un manque de sommeil, qu'il soit récurrent ou ponctuel). Le domaine de l'orthopédie se penche par ailleurs de plus en plus sur les conséquences et l'importance d'un sommeil de qualité sur le rétablissement du patient. En effet, le sommeil joue un rôle central dans les mécanismes physiologiques de remodelage osseux, ce qui en fait un élément fondamental à considérer dans ce domaine (Swanson et al., 2018). Brièvement, les troubles du sommeil peuvent non seulement mener à une diminution de la masse osseuse (Eimar et al., 2017; Harvey et al., 2018), entraînant un risque plus élevé de fractures, mais peuvent également influencer la récupération post-trauma d'un patient (Chien et Chen, 2015; Kuo et al., 2016). Dans ce contexte, l'étude du sommeil chez une population orthopédique

présentant une ou plusieurs fractures s'avère essentielle afin de mieux comprendre les impacts sur cette population et de permettre une prise en charge précoce afin de limiter les répercussions cliniques découlant d'une mauvaise qualité de sommeil. Dans un premier temps, un projet de recherche clinique est présenté en lien avec cette problématique. Ce projet vise l'étude de l'impact du sommeil sur la récupération clinique en phase aiguë de patients présentant une fracture du même supérieur. De plus, à notre connaissance, aucune revue de la littérature s'intéressant à l'importance du sommeil chez des patients avec traumatismes orthopédiques, et plus précisément ceux souffrant d'une fracture, n'a été publiée à ce jour. Le second objectif de cette revue narrative est de dépeindre un portrait exhaustif de la situation et d'explorer les mécanismes directs et indirects sous-jacents le sommeil et les fractures. Puis, un aperçu des récentes avancées novatrices dans le traitement des troubles du sommeil et de la douleur en contexte de fracture et des outils permettant une prise en charge personnalisée de ces patients est exploré.

Introduction au sommeil

Le sommeil se définit généralement par un état d'immobilité, accompagné d'une réduction significative de réponses face à l'environnement, réversible et qui se caractérise par des processus physiologiques et comportementaux complexes (Siegel, 2005). Diverses fonctions sont attribuées au sommeil, étant, entre autres, essentielles à la récupération physique et psychologique, à la consolidation de la mémoire, à la modulation émotionnelle, à la concentration, et à l'apprentissage (Abel et al., 2013; Tempesta et al., 2018). Le sommeil est réparti en deux catégories, soit le sommeil non-REM (mouvement non rapide des yeux, *non-rapid eyes movement*), lui-même subdivisé en 3 stades (N1, N2 et N3), et le sommeil REM (mouvement rapide des yeux, *rapid eyes movement*). Les deux stades de sommeil détiennent leurs caractéristiques et fonctions respectives (Siegel, 2005). Pour n'en nommer que quelques-unes, il est proposé que le sommeil non-REM joue un rôle clé sur les mécanismes de plasticité cérébrale en plus de diverses fonctions métaboliques (ex. : conservation de l'énergie, contrôle de la masse corporelle). Pour ce qui est du sommeil REM, celui-ci serait impliqué dans la consolidation de la mémoire et la régulation des systèmes monoaminergiques (Siegel, 2005). Le sommeil non-REM est également caractérisé par un état stable, marqué par une diminution des activités mentales et physiques, du rythme cardiaque, de la pression sanguine et de la respiration. Au contraire, le

sommeil REM, également nommé sommeil paradoxal, présente une activité mentale accrue, tout en maintenant un état inactif au niveau des muscles (Siegel, 2005). Au cours d'une nuit de sommeil normal, 3 à 5 cycles de sommeil s'enchaînent, comprenant l'alternance des phases non-REM et REM et évoluant d'un sommeil léger à un sommeil profond. Puis, à travers la nuit, le stade de sommeil profond N3 diminue, laissant place au stade N2 et au stade REM qui s'allonge (Chokroverty, 2010). Il est estimé qu'un individu en santé nécessite en moyenne sept à huit heures de sommeil par nuit. En contrepartie, la durée du sommeil est considérée inadéquate si elle est supérieure ou inférieure à la fenêtre de temps attendue. De plus, la période d'endormissement prend normalement 20 à 30 minutes chez un individu en santé. Puis, au-delà de ce patron d'activité rythmique du sommeil, divers mécanismes endogènes permettent la régulation du cycle éveil-sommeil, dont, principalement, les processus circadien et homéostatique (Borbely et al., 2016; Rosenwasser et Turek, 2015). Ces deux processus seront abordés dans la section suivante.

Mécanismes impliqués dans la régulation du sommeil

Le processus homéostatique, couramment nommé processus S ou H, régule principalement l'intensité du sommeil en fonction de la durée de l'éveil (Borbely et al., 2016). Cette pression pour le sommeil augmente en fonction de la durée, mais également de la qualité de l'éveil. Ce processus semble également nécessaire à la préservation de la fonction neuronale et dépendrait d'une modulation des propriétés synaptiques (Borbely et al., 2016). Puis, en communication avec le processus homéostatique, le processus circadien, également dénommé processus C, a pour rôle le contrôle de la propension circadienne à l'éveil sur un cycle de 24h. Ainsi, ce processus agit comme une horloge biologique du corps humain, que l'on retrouve plus spécifiquement au niveau du noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus (Rosenwasser et Turek, 2015). Cette horloge centrale communique à de nombreux tissus périphériques et à des organes du corps par divers processus neuronaux ainsi que via une boucle de rétroaction fonctionnelle moléculaire permettant un contrôle circadien de certaines fonctions physiologiques (Mohawk et al., 2012). Au niveau du NSC, des gènes et protéines permettent la naissance de boucles rétroactives autorégulatrices caractérisées par des composantes excitatrices et inhibitrices suivant une périodicité de 24 heures. Le cycle débute lorsque les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1

activent la transcription des gènes de l'horloge, tels *Pers*, *Crys*, *Rev-Erbs* et *Rors*, qui, à leur tour, sont exprimés sous forme de protéines. Ces protéines peuvent inversement exercer une rétroaction sur le complexe CLOCK-BMAL1 afin d'inhiber leur propre transcription. Puis, les niveaux d'ARNm et de protéines *Pers* et *Crys* diminuent, permettant leur propre relâche du complexe CLOCK-BMAL1. Ce cycle, d'une durée de 24 heures, redémarre dès qu'il se termine et est influencé, en partie, par la lumière et la température du corps (Mohawk et al., 2012). De manière similaire, les tissus périphériques sont régulés par ces mêmes gènes et protéines selon une rythmicité qui leur est propre, mais tout en étant en interaction avec le NSC. Par conséquent, plusieurs mécanismes biologiques s'exercent sous ce contrôle, incluant des aspects du métabolisme du glucose, des lipides et des os (Panda, 2016; Song et al., 2018). Or, la présence de troubles du sommeil perturbe cette régulation, en provoquant un dérèglement du cycle naturel éveil-sommeil ainsi que des fonctions physiologiques et métaboliques des tissus périphériques (Panda, 2016). Ces notions seront approfondies dans les sections suivantes du présent mémoire qui traiteront de la relation entre les troubles du sommeil et le métabolisme osseux.

Outils permettant l'étude du sommeil

Le sommeil peut être étudié à l'aide de divers outils méthodologiques permettant l'obtention de mesures objectives et mesures subjectives.

Mesures objectives

Parmi les outils objectifs, il existe la polysomnographie (PSG), qui permet d'étudier l'activité électrique du cerveau en état de sommeil. Plus spécifiquement, cet outil permet, à l'aide d'un électroencéphalogramme (EEG), l'enregistrement des ondes cérébrales pendant le sommeil par l'entremise d'électrodes d'enregistrement apposées sur le scalp. La PSG permet notamment de recueillir des données sur les différentes phases du sommeil ainsi que des mesures du mouvement des jambes, et parfois des bras, par enregistrement musculaire et du mouvement des yeux (enregistrement électro-oculaire). Cette mesure quantitative du sommeil permet d'observer la présence d'anomalies associées au sommeil et à l'éveil, à la transition entre ces deux états ou à d'autres fonctions physiologiques associées au sommeil (ex. : respiration, activité musculaire, activité cardiaque) présentes chez un individu (Jafari et Mohsenin, 2010). Une autre

technique largement employée est l'actigraphie, qui implique l'acquisition de données à l'aide d'un détecteur de mouvement porté en continu au niveau de la main non dominante, généralement sous forme d'une montre intelligente. Cette technique permet, à l'aide d'algorithmes, l'estimation de plusieurs paramètres du sommeil, dont la durée et la continuité de celui-ci. L'actigraphie étant moins coûteuse ainsi que moins inconfortable pour l'individu lors du sommeil et permettant l'acquisition de données sur plusieurs nuits consécutives, constitue une méthode complémentaire à l'enregistrement PSG ou peut aussi être utilisée seule (Walia et Mehra, 2019).

Mesures subjectives

L'ajout de mesures subjectives aux mesures objectives permet une évaluation complète et exhaustive de la qualité du sommeil. Afin d'évaluer la qualité du sommeil ou de détecter des troubles du sommeil comme l'insomnie, des questionnaires autorapportés, tels que *le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* (Buysse et al., 1989) et le *Insomnia Severity Index (ISI)*, sont des outils validés couramment employés tant en clinique qu'en recherche (Morin, Belleville, et al., 2011). Quant à l'identification de l'apnée obstructive du sommeil, le stop-bang (Chung et al., 2016), le NoSA score (Marti-Soler et al., 2016), ou le Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) constituent des outils validés qui sont simples d'utilisation et d'interprétation. Ces questionnaires offrent un aperçu de la qualité du sommeil et peuvent pister l'équipe médicale sur la présence d'un possible trouble du sommeil.

Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont normalement classés en sept catégories distinctes, soit l'insomnie, les troubles respiratoires du sommeil, les désordres centraux d'hypersomnolence, les troubles du rythme circadien éveil-sommeil, les parasomnies, les désordres du mouvement du sommeil et autres troubles du sommeil (Sateia, 2014). Mondialement, les troubles du sommeil constituent un problème majeur de santé tant sur le plan individuel que sociétal, considérant les conséquences cliniques dévastatrices à court et long termes pour le patient souffrant ainsi que les ressources socioéconomiques à déployer par le système de santé. Il est estimé que les troubles du sommeil, incluant une mauvaise qualité du sommeil, affectent entre 20% et 30% de la

population occidentale (Hillman et Lack, 2013) et constituent à eux seuls une mobilisation de centaines de milliards de dollars par année (Hillman et al., 2018). Ces montants faramineux à déboursier découlent principalement des coûts reliés au traitement et à la prise en charge de ces troubles. À cela s'ajoute les coûts associés à l'absence de travail prolongée, la perte de productivité chez des individus, la prise en charge de comorbidités qui en émanent, et aux accidents associés, pour en nommer que quelques-uns (Daley et al., 2009; Morsy et al., 2019; Ozminkowski et al., 2007). Parmi les différents troubles du sommeil, l'insomnie et l'apnée du sommeil font partie des plus communs (Morin, LeBlanc, et al., 2011; Senaratna et al., 2017). L'accent sera donc mis sur ces troubles dans le présent mémoire, plus précisément au sein de la population orthopédique aux prises avec des fractures.

L'insomnie

Définition et épidémiologie

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (3^e édition, 2014), l'insomnie se définit comme étant des difficultés à amorcer ou à maintenir le sommeil se répercutant sur le fonctionnement durant le jour. Les difficultés identifiées ne doivent également pas sous-tendre une cause environnementale ou survenir suite à des circonstances inadéquates de sommeil (ex. : dormir dans un nouvel habitat, bruit provenant de l'extérieur, des fêtes) (Sateia, 2014). De plus, l'insomnie est considérée comme chronique lorsque les difficultés sont observées au moins trois fois par semaine sur une période minimale de trois mois (Sateia, 2014). Cette condition peut se présenter sous différentes caractéristiques cliniques, dont des difficultés d'endormissement, des éveils fréquents ou prolongés, un réveil matinal précoce, de la fatigue, un niveau d'énergie réduit durant le jour, des difficultés cognitives (ex. : attention, concentration et mémoire), de l'irritabilité, des faiblesses neuromusculaires, et des changements émotionnels (Buysse, 2013; Morin et al., 2015). L'insomnie est l'un des troubles du sommeil les plus observés, avec une prévalence au sein de la population adulte variant entre 9% et 38% selon les études répertoriées (Morin, LeBlanc, et al., 2011; Ohayon et Reynolds, 2009; Roth et al., 2011). Ce trouble du sommeil est davantage observé chez les femmes, avec un ratio de 1,41 lorsque comparé aux hommes (Zhang et Wing, 2006), et augmente également avec l'âge (Miner et Kryger, 2017), avec une

incidence marquée après la ménopause (Johnson, Roth, Schultz, et al., 2006). De plus, les symptômes associés à l'insomnie peuvent persister dans le temps pendant plusieurs mois, voire plusieurs années chez certains patients (LeBlanc et al., 2009; Morin et al., 2009; Morphy et al., 2007), devenant ainsi une embuche majeure à la santé globale et à la qualité de vie de ceux qui en sont atteints.

Retombées cliniques de l'insomnie

Plusieurs impacts délétères sur la santé physique et psychologique du patient peuvent découler de l'insomnie et des symptômes associés. En effet, l'insomnie est associée à plusieurs désordres mentaux, dont la dépression (Baglioni et al., 2011; Li et al., 2016), l'anxiété (Johnson, Roth et Breslau, 2006) et les pensées suicidaires (Pigeon et al., 2012). Plusieurs conditions médicales, dont l'hypertension (Bathgate et Fernandez-Mendoza, 2018) et le diabète (Ogilvie et Patel, 2018), sont aussi associées à ce trouble du sommeil. Par conséquent, de par la présence des symptômes et les effets délétères de l'insomnie, mais également les comorbidités qui y sont reliées, ce trouble du sommeil est associé à un risque plus élevé de mortalité (Parthasarathy et al., 2015). L'insomnie est également associée à une réduction significative de la qualité de vie globale et de la productivité en milieu de travail (Leger et al., 2012). Ainsi, l'insomnie apporte son lot de conséquences négatives qui doivent être considérées lors de la prise en charge de cette condition.

Facteurs augmentant le risque d'insomnie

Malgré plusieurs avancées au cours des dernières années sur la compréhension scientifique des mécanismes sous-jacents à l'insomnie, ceux-ci restent toutefois à clarifier et à approfondir. La convergence de multiples processus, tant neurologiques que psychologiques, est en cause, ce qui mène à une altération des fonctions cérébrales (ex. : changements au niveau du système nerveux autonome causant un état d'excitation durant la nuit, diminution de l'activité du cortex préfrontal, débalancements de la régulation des émotions par l'amygdale, l'hippocampe, l'insula et le cortex cingulaire antérieur) (Morin et al., 2015). De plus, des composantes génétiques, comportementales, cognitives et émotives sont à considérer dans le développement et le maintien de l'insomnie (Morin et al., 2015). Certains auteurs regroupent également ces éléments sous les appellations de facteurs prédisposants, précipitants et perpétuants (Spielman et al.,

1987). Le premier de ces facteurs, soit le facteur prédisposant, apporte une vulnérabilité accrue de développer de l'insomnie chez un individu, par exemple la présence d'éveils fréquents durant le sommeil. Le facteur précipitant englobe, quant à lui, tout élément menant au déclenchement de ce trouble, tel qu'un événement chargé en stress. Puis, le dernier, soit le facteur perpétuant, correspond à tout autre comportement contribuant au maintien de l'insomnie, tel que des phénomènes de catastrophisation ou d'inquiétude prolongée face à un manque de sommeil (Spielman et al., 1987). Finalement, d'autres facteurs peuvent également augmenter le risque d'insomnie, tels qu'un âge avancé, être une femme, la présence de conditions médicales additionnelles (p.ex. : diabète mellitus, maladies cardiovasculaires et pulmonaires, etc.), un indice de masse corporelle élevé, la présence de douleur, l'utilisation de certains agents pharmacologiques, etc (Bollu et Kaur, 2019; Morin et al., 2015; Suh et al., 2018).

L'apnée obstructive du sommeil

Définition et épidémiologie

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est comprise dans les troubles respiratoires du sommeil et se caractérise comme des arrêts respiratoires partiels ou répétitifs durant le sommeil d'une durée de 10 secondes ou plus et survenant au minimum 5 fois par heure, ces arrêts généralement mesurés à l'aide de la polysomnographie (Lin et Suurna, 2018; Sateia, 2014). De plus, ce trouble est accompagné de plusieurs symptômes incluant la fatigue, la somnolence, l'insomnie, les ronflements et/ou les troubles respiratoires (Sateia, 2014). Plus rarement, l'apnée du sommeil peut se présenter sous forme centrale (ASC), lorsque les arrêts respiratoires surviennent sans l'obstruction physique des voies aériennes (Punjabi, 2008). Son implication clinique est aussi importante que l'AOS (Eckert et al., 2007). Toutefois, l'AOS s'illustre dans la population générale à des taux variant de 12% à 20%, ce qui en fait l'un des troubles du sommeil les plus fréquents (Senaratna et al., 2017). De plus, cette condition est davantage observée chez les hommes tout au long de la vie (Gabbay et Lavie, 2012), et augmente avec l'âge, peu importe le sexe (Punjabi, 2008).

Retombées cliniques de l'AOS

Tout comme l'insomnie, l'AOS est un trouble du sommeil souvent accompagné de comorbidités, dont les maladies cardiovasculaires (ex. : hypertension, arrêts cardiaques, arythmies) et pulmonaires (Gonzaga et al., 2015; Tobaldini et al., 2017; Vijayan, 2012). En contexte sévère, l'AOS peut mener à une mort subite d'un individu par arrêt respiratoire durant le sommeil, suite à un affaissement des voies respiratoires bloquant complètement le passage de l'air (Ralls et Cutchen, 2019). De plus, l'AOS est associée à un risque plus élevé de dépression et de déficits cognitifs, qui peuvent, en plus des conditions énumérées ci-haut, contribuer à une diminution significative de la qualité de vie du patient (Walia, 2019). Ainsi, l'AOS comporte de nombreuses conséquences sur la qualité de vie, le fonctionnement quotidien et la santé globale du patient (Kabir et al., 2013).

Facteurs augmentant le risque d'AOS

Certaines caractéristiques démographiques, craniofaciales et oropharyngiales, ainsi que l'utilisation de médicaments de type dépresseurs du système nerveux central (SNC) et le mode de vie contribuent à augmenter le risque d'AOS chez un individu (A. Herrero Babiloni, G. Beetz, et al., 2020; Ralls et Cutchen, 2019). En soit, être âgé de 50 ans et plus, de sexe masculin, détenir un index de masse corporel élevé et être une femme post-ménopausée constituent les facteurs démographiques les plus importants au développement de l'AOS (Ralls et Cutchen, 2019). Un large cou ou encore la macroglossie sont des caractéristiques physiques pouvant augmenter le risque d'AOS. L'utilisation d'opioïdes, de benzodiazépines et de barbituriques peut également contribuer à augmenter ce risque. Finalement, être fumeur, consommer de l'alcool, être sédentaire, consommer des repas riches en gras et manger tard le soir sont des facteurs associés au risque plus élevé de développer l'OAS (A. Herrero Babiloni, G. Beetz, et al., 2020; Ralls et Cutchen, 2019).

Aperçu des autres troubles du sommeil et difficultés associées

Outre l'insomnie et les troubles respiratoires du sommeil tels que l'AOS, la classification internationale des troubles du sommeil regroupe cinq autres catégories. Chacune d'entre elles comporte une incidence qui varie dans la population et des conséquences cliniques qui leur sont

propres (Sateia, 2014). Les troubles associés aux rythmes circadiens, couramment observés chez les personnes travaillant de nuit ou en contexte de décalage horaire, sont également prévalents au sein de la population et entraînent des conséquences sur la santé du patient (Sateia, 2014). Ils sont associés à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires ainsi que de conditions métaboliques et peuvent augmenter le risque de développer d'autres troubles associés au sommeil (Bukowska-Damska et al., 2019). L'impact des troubles associés aux rythmes circadiens en contexte de fractures sera également soulevé lors de cette revue narrative.

De surcroît, certaines plaintes associées à des difficultés de sommeil sont rapportées par une proportion considérable d'individus dans la société, sans que celles-ci constituent un trouble du sommeil (Hillman et Lack, 2013). Par exemple, un individu peut, notamment, rapporter des difficultés à initier et à maintenir le sommeil, des éveils matinaux précoces, de la fatigue durant le jour et une impression de sommeil non réparateur (Grandner, 2017). Ces difficultés, malgré leur sévérité parfois moins importante que celles retrouvées dans les troubles du sommeil, peuvent néanmoins engendrer des conséquences nuisibles chez un patient. Certains de ces impacts en contexte de fracture seront abordés à travers cette revue narrative.

Les traumatismes orthopédiques

Chaque année, plus de 30 millions d'Américains souffrent d'un traumatisme orthopédique, ce qui en fait le type de traumatisme le plus observé en milieu hospitalier (Urquhart et al., 2006). Un traumatisme orthopédique se définit comme une atteinte du système musculo-squelettique, telle qu'une blessure au niveau des os, des articulations ou encore des ligaments, sous l'influence d'une force externe et inclut, par conséquent, les blessures de types fractures, lacérations et dislocations (Claes et al., 2012). Les traumatismes orthopédiques constituent, tout comme les troubles du sommeil, un enjeu important à plusieurs niveaux, nécessitant le déploiement considérable de ressources, qu'elles soient monétaires, médicales ou sociétales. Un intérêt sera porté sur la population de patients avec fractures, non seulement, car il s'agit du type de traumatisme orthopédique le plus répertorié (Claes et al., 2012), mais également considérant l'impact que peuvent avoir les troubles du sommeil sur le risque de subir une fracture et sur la trajectoire de récupération post-fracture.

Les fractures

Définition et épidémiologie

Les fractures constituent le trauma orthopédique le plus commun et impliquent la rupture partielle ou complète de la continuité d'un os pouvant se présenter sous différentes formes (ex. : fracture fermée, ouverte, fracture de stress) (Claes et al., 2012). L'incidence de fracture dans la population varie grandement en fonction du site osseux atteint, mais de manière générale, elle est estimée à 1291 par 100 000 individus chez les adultes de 18 à 49 ans (Farr et al., 2017). Chez la population âgée de 50 ans et plus, l'incidence de fracture s'élève à 2704 par 100 000 individus (Amin et al., 2014). Le risque de fracture augmente avec l'âge, ce qui s'explique principalement par une diminution de la masse osseuse causée par l'ostéoporose (Ensrud, 2013).

Retombées cliniques et socioéconomiques

Une fracture s'avère un événement marquant pour le patient, causant comme plainte majeure de la douleur intense et vive au moment du trauma en phase aiguë. En effet, jusqu'à 70% des patients orthopédiques s'en plaignent et éprouvent des conséquences directes sur leur qualité de vie et leur niveau de fonctionnalité (Albrecht et al., 2013). De plus, une proportion considérable de patients orthopédiques souffre d'une douleur qui persiste à travers le temps et qui, au-delà de trois mois post-trauma, est considérée comme chronique, devenant ainsi un lourd fardeau dans la vie du patient (Edgley et al., 2019). Outre cette composante douloureuse associée à une fracture, le patient peut également développer des déficits fonctionnels, se manifestant sous forme de faiblesses musculaires, de fatigue et de perte d'amplitude articulaire (McKee et al., 2006). À ces conséquences s'ajoute une composante émotionnelle majeure qui peut se présenter en concurrence avec des niveaux de douleur élevés et qui, à long terme, peut se chroniciser sous forme d'anxiété et de dépression (Shi et al., 2014; Shulman et al., 2015). De plus, le traitement d'une fracture implique, dans plusieurs cas, une intervention chirurgicale qui constitue une manœuvre invasive et qui nécessite parfois une hospitalisation de plusieurs jours. Il peut alors s'agir d'un événement majeur et teinté de stress (Glare et al., 2019). Plusieurs paramètres chirurgicaux (ex. : technique chirurgicale, durée de l'intervention, type d'agents anesthésiques utilisés) peuvent prédire un niveau de douleur plus élevé en phase aiguë, lesquels peuvent être

déterminants pour le développement de la douleur chronique (Glare et al., 2019). En somme, tous ces éléments mentionnés ci-haut peuvent grandement influencer la récupération du patient suite à une fracture, dont leur présence peut parfois mener à un retour tardif au travail et aux activités quotidiennes (Clay et al., 2010; Jodoin et al., 2017). Un retour au travail au-delà de la période attendue post-fracture est associé à un état de santé psychologique, physique et social diminué, en plus d'une perte de productivité qui s'avère dispendieuse pour l'individu et la société (Clay et al., 2010; Jodoin et al., 2017; Williamson et al., 2009). Finalement, les coûts associés aux fractures s'élèvent annuellement à des sommes totalisant plusieurs milliards de dollars mondialement, lesquelles sont principalement attribuables aux soins à déployer durant la première année de soins post-fracture (ex. : suivi sur plusieurs mois, prise en charge multidisciplinaires) (Leal et al., 2016). Ainsi, ce type de trauma orthopédique n'est pas sans implications socioéconomiques, ce qui justifie le déploiement de ressources afin d'en limiter l'incidence et les impacts sur le patient et la société.

Causes et facteurs de risque menant à une fracture

Plusieurs causes peuvent entraîner la survenue d'une ou plusieurs fractures. Chez la population vieillissante âgée de 65 ans et plus, les chutes constituent en fait la principale cause de fracture, tout particulièrement les fractures de la hanche, mais pouvant tout aussi bien affecter tout autre os du corps (Rubenstein, 2006). Il est estimé que plus de 30% des personnes âgées de 65 ans et plus chuteront au moins une fois au cours de l'année; 5%-10% de ces chutes résulteront en une fracture (Force et al., 2018; Rubenstein, 2006; Tinetti et al., 1995; Tinetti et al., 1988; Tromp et al., 2001). Le risque de chutes est également plus élevé chez les femmes, notamment en présence de comorbidités (ex. : diabète, parkinson, dépression, etc.), de faiblesses musculaires, de déficits cognitifs et visuels, ainsi que lors de la prise de médicaments et de la consommation d'alcool (Berry et Miller, 2008; Tromp et al., 2001).

Chez les individus âgés de 18 à 49 ans, l'une des causes majeures d'un trauma orthopédique, et plus précisément de fractures, est attribuée aux accidents de la route (Farr et al., 2017). Plus de 50% des cas de fractures surviennent suite à un accident de la route impliquant un véhicule motorisé (Williamson et al., 2009). Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque d'accident de

la route, les plus communs étant une vitesse de conduite excessive et inappropriée, la consommation d'alcool et de drogues, être un jeune homme et conduire la nuit (WHO, 2018).

Le risque de fractures augmente également chez les patients en fonction de la présence de signes d'ostéoporose, de l'utilisation de plusieurs agents pharmacologiques simultanément, d'un historique de fractures, de déficits visuels, et d'un déclin cognitif (surtout en ce qui a trait aux fonctions d'attention et d'exécution), pour en nommer que les principaux (Ambrose et al., 2015; Rasmussen et Dal, 2019; Stevens et Olson, 2000).

Aperçu des mécanismes sous-jacents à la guérison osseuse et à la douleur suite à une fracture

La réparation osseuse suit normalement sont cours sous trois phases distinctes, incluant une première phase d'inflammation, suivie d'une phase de réparation et finalement, du remodelage osseux (Claes et al., 2012). La première phase se caractérise par une rupture du tissu osseux et de sa vascularisation à l'emplacement de la fracture, activant une cascade inflammatoire locale. Cette dernière implique la libération subséquente de nombreuses molécules pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , etc.) et de facteurs de croissance (TGF- β , BMP-2, BMP-4 à 6, etc.). Cette réponse inflammatoire est complexe, en étroite relation avec le système immunitaire, et contribue à l'attraction de cellules souches mésenchymateuses, essentielles à la réparation osseuse. Cette phase aiguë inflammatoire est nécessaire et normale à une reconstruction complète des tissus. Suivant ces mécanismes inflammatoires, divers mécanismes de remodelage osseux, régulés par les ostéoclastes (nécessaires pour la résorption osseuse) et les ostéoblastes (essentiels à la formation osseuse), permettent la formation d'un cal cartilagineux, d'un cal osseux et ultérieurement, la formation d'un tissu osseux fonctionnel (Claes et al., 2012).

De plus, sous l'influence du trauma, une distorsion mécanique des mécanorécepteurs retrouvés au niveau du périoste, accolé à la paroi de l'os minéralisé, est observée et ceux-ci déchargent rapidement un signal nociceptif initial transmis au SNC (Mitchell et al., 2018). Ces récepteurs spécialisés au niveau de l'os sont, en fait, constitués de fibres C-delta et A-delta, qui répondent de manière très rapide à tout stimulus mécanique, de distorsion ou sous l'effet de la pression. Puis, les fibres nerveuses expriment plusieurs neuropeptides essentiels à la transmission du

message nerveux nociceptif, tels que le peptide du gène relié à la calcitonine (peptide relié au gène calcitonine, CGRP), la substance P (SP), et le récepteur kinase A (TrkA) sensible au facteur de croissance nerveuse (*nerve growth factor*, NFG) (Mitchell et al., 2018). En plus de la transmission du message nociceptif par les fibres nerveuses, une augmentation ectopique des ramifications nerveuses est observée et découle en une hyper innervation des tissus osseux, dont le périoste, l'os minéralisé et la moelle de l'os. Ce phénomène, combiné à un traumatisme concomitant des nerfs périphériques à la fracture, peut contribuer grandement à la douleur neuropathique lors de cette dernière. Par ailleurs, des phénomènes d'allodynie, soit lorsqu'un stimulus normalement indolore est perçu comme douloureux, et d'hyperalgésie, soit lorsqu'un stimulus douloureux est perçu comme exagéré et prolongé, peuvent également être observés. De plus, une douleur qui persiste à travers le temps s'explique par des niveaux inflammatoires qui tardent à se résorber, déclenchant une cascade complexe de processus inflammatoires, immunitaires et neuronaux, lesquels sont ultérieurement associés au développement de la neuroinflammation (NI) (O'Callaghan et al., 2008). Ce dernier processus fait partie intégrante des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale qui se définissent comme étant un état d'hypersensibilité et d'hyperexcitabilité des fibres nociceptives des systèmes nerveux central et périphérique qui sont observés en douleur chronique (Ji et al., 2018; Mantyh, 2019; Scholz et Woolf, 2007; Watkins et al., 2003). Une inflammation périphérique prolongée peut dans ce cas atteindre le SNC, entraînant un déséquilibre moléculaire de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et permettant l'infiltration de matériels immunitaires et inflammatoires périphériques non désirés. L'homéostasie du cerveau en est alors gravement affectée, pouvant mener ultérieurement à un état d'excitotoxicité (i.e. ; activité excitatrice anormale caractérisée par une activation glutaminergique et pouvant entraîner la mort neuronale) (Obermeier et al., 2016; Shabab et al., 2017). En résumé, le phénomène de NI se caractérise par une diminution de la perméabilité vasculaire, une infiltration leucocytaire, une suractivation des cellules gliales et une production excessive de cytokines et chimiokines inflammatoires, ce qui en fait un mécanisme déterminant à l'initiation et au maintien de la douleur à travers le temps (Matsuda et al., 2019; Shabab et al., 2017).

L'importance du sommeil chez des patients avec fractures

Les troubles du sommeil comme facteurs à risques de fractures

En plus des divers facteurs de risques présentés dans les sections précédentes, les troubles du sommeil, telles l'AOS et l'insomnie, constituent un risque indirect de fractures. De par leurs symptômes, telles une fatigue excessive durant le jour et une diminution de la coordination et de la vigilance, ces troubles du sommeil augmentent significativement le risque de chutes, d'accidents de la route et par conséquent de fractures (Morin et al., 2020; Tregear et al., 2010). De manière similaire, l'utilisation de médicaments prescrits pour les troubles du sommeil pose un problème majeur en augmentant les risques de chutes et accidents de la route (Nevriana et al., 2017; Treves et al., 2018; Yang et al., 2018). Par exemple, des agents pharmacologiques de la famille des *Z-drugs* sont associés à un risque plus élevé de chutes, d'accidents et de fractures, non seulement dû à une fatigue excessive durant le jour, mais pouvant également contribuer aux troubles de type parasomnies qui peuvent se manifester sous forme de somnambulisme et de sommeil au volant (McMahon, 2016; Poceta, 2011).

De plus, une qualité moindre de sommeil est associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) (Eimar et al., 2017; Harvey et al., 2018), reconnue comme élément critique au développement d'ostéoporose et d'une vulnérabilité des tissus osseux (Swanson et al., 2018). En effet, le sommeil semble jouer un rôle crucial au métabolisme osseux, compte tenu de l'influence qu'exercent les processus circadiens sur l'activité rythmique des cellules osseuse. De cette manière, une mauvaise qualité du sommeil vient compromettre la capacité du tissu osseux à se remodeler et à s'adapter, pouvant par conséquent se traduire par une diminution de la qualité et de la masse osseuse (Swanson et al., 2018).

Les troubles du sommeil suite à une fracture

Parallèlement, un patient avec une fracture peut également développer des troubles du sommeil post-trauma. Ces troubles du sommeil, qu'ils soient nouveaux ou présents avant l'accident, peuvent nuire au rétablissement du patient à court et long termes.

L'incidence des troubles du sommeil chez des patients orthopédiques présentant une fracture est peu connue, malgré un vaste consensus sur l'association entre le sommeil et la douleur. Une étude comprenant 335 patients avec trauma orthopédique estime une incidence de troubles du sommeil (score PSQI \geq 5) s'élevant à 86% deux mois suivants l'accident. De plus, 54% de ces troubles sont classés comme sévères (PSQI \geq 10), illustrant l'impact considérable des troubles du sommeil sur la phase de récupération du patient (Swann et al., 2018). Plus précisément, un deuxième groupe a observé que 41% des patients avec une fracture de l'humérus proximal, 25% des patients avec une fracture du radius distal, 36% des patients avec une fracture du plateau tibial, et 19% des patients avec fracture de la cheville rapportent éprouver des problèmes de sommeil lorsque mesurés à trois mois post-trauma (Shulman et al., 2015). Encore plus frappant, ces mêmes auteurs ont observé que 20% de ces patients ont rapporté des difficultés de sommeil jusqu'à 1 an post-trauma, suggérant que certaines difficultés de sommeil à la suite d'une fracture peuvent se chroniciser et persister à travers le temps (Shulman et al., 2015). En somme, certaines difficultés de sommeil peuvent être rencontrées suite à un trauma orthopédique, incluant les fractures, suggérant une influence de ce type de trauma et de la douleur qui en découlent sur la qualité du sommeil lors du rétablissement du patient (Andersen et al., 2018; Finan et al., 2013).

À l'inverse, il est bien reconnu que les troubles du sommeil peuvent augmenter le niveau de douleur (Andersen et al., 2018; Lavigne et Sessle, 2016), l'incidence de douleur chronique (A. Herrero Babiloni, B. P. De Koninck, et al., 2020; Sanders et al., 2016; Sanders et al., 2013) et interférer avec le rétablissement fonctionnel et physique suite à une blessure (Chien et Chen, 2015; Kuo et al., 2016). Il est donc fort possible que les patients souffrant d'une fracture puissent également être affectés par l'interaction complexe entre la douleur et le sommeil. La concomitance de la douleur et d'une mauvaise qualité de sommeil contribue largement au fardeau psychologique déjà présent chez le patient, ce qui complique la récupération et la réhabilitation post-trauma et diminue la santé globale de celui-ci (Andersen et al., 2018; Linder et al., 2014).

En somme, les troubles du sommeil, leurs symptômes associés, ainsi que les agents pharmaceutiques qui sont utilisés afin de traiter ceux-ci peuvent directement et indirectement

augmenter le risque de fracture. L'impact des troubles du sommeil et de ses effets collatéraux est également évident en phase post-fracture, pouvant devenir un obstacle majeur au rétablissement, nuire à la guérison orthopédique et augmenter le risque de chronicisation de l'état des patients (p.ex. : développement de la douleur chronique). L'identification de ces troubles est alors primordiale suivant un trauma orthopédique afin d'assurer une prise en charge rapide et adaptée et d'améliorer le rétablissement clinique du patient. À ce jour, seulement quelques études ont évalué l'impact des troubles du sommeil suite à un trauma orthopédique, celles-ci s'étant davantage penchées sur la réalité clinique en phase chronique, soit plus de 3 mois post-trauma. Or, l'étude des troubles du sommeil en phase aiguë post-trauma est impérative, quoique moins documentée, afin de développer des outils cliniques adaptés à la réalité clinique de cette population, de conscientiser l'équipe médicale en charge et d'intervenir précocement pour diminuer les risques de chronicisation.

Qui plus est, l'évaluation de l'incidence et de l'impact des troubles du sommeil chez des patients avec une fracture traitée de manière conservatrice est manquante. Ceci s'avère un besoin criant considérant que l'état des données probantes démontrant les effets néfastes qu'une intervention invasive, telle une chirurgie post-fracture, peut avoir sur l'incidence des troubles du sommeil ainsi que sur d'autres données cliniques importantes (douleur, anxiété, etc.). Il est de même pertinent d'évaluer la qualité du sommeil suivant une fracture traitée de manière conservatrice.

Objectifs

L'**objectif principal** de ce mémoire est de caractériser et d'évaluer les troubles du sommeil en phase aigüe à l'aide de mesures subjectives et objectives chez des patients présentant une fracture traitée de manière conservatrice et de les comparer à un groupe de sujets sains. Ceci permettra d'identifier les différences présentes entre les deux groupes à l'étude sur diverses données, tant subjectives qu'objectives, associées au sommeil.

Le **deuxième objectif** de ce projet est d'évaluer l'impact du sommeil en phase aigüe sur le rétablissement du patient à 3 mois post-fracture, à savoir comment le sommeil influence les niveaux de douleur et la récupération fonctionnelle du membre fracturé.

Puis, de ce projet découleront plusieurs **objectifs secondaires** évaluant l'association entre le sommeil et la douleur chez des patients avec une fracture. Il sera entre autres possible de documenter l'incidence des troubles du sommeil à 3 mois post-fracture afin de comparer les données recueillies à celles publiées au sein d'études antérieures.

Hypothèse de recherche :

Plusieurs hypothèses de recherche émanent de ces deux objectifs principaux. À la lumière de récentes données, nous estimons que des altérations du sommeil seront davantage présentes chez le groupe fracture comparativement au groupe contrôle, et ce, tant sur la base des mesures auto rapportées que des mesures objectives. Ces altérations observées chez le groupe fracture se traduiront par une diminution du temps total de sommeil, une diminution de l'efficacité du sommeil, une augmentation du temps total d'éveil, une augmentation du temps pour s'endormir ainsi qu'un nombre plus élevé d'éveils lors du sommeil. De manière globale, les patients souffrant d'une fracture rapporteront une qualité de sommeil moindre que le groupe contrôle.

Sur la base de résultats d'études antérieures, nous estimons que la prévalence élevée d'altérations du sommeil persistera au-delà de 3 mois post-trauma du membre supérieur et que celle-ci sera associée à des niveaux de douleur plus élevés. En effet, compte tenu de la relation complexe entre le sommeil et la douleur, il est tout à fait plausible qu'une interaction entre ces deux éléments puisse entraîner des effets néfastes à long terme (3 mois) chez les patients

fracturés. Ces impacts pourront se refléter au niveau de la fonction du membre fracturé, via un score diminué au questionnaire quick-DASH. Des niveaux de douleur persistants dans le temps et la présence de trouble de sommeil auront, tant séparément que lorsque combinés, affecté le rétablissement du patient, s'objectivant, entre autres, selon le degré d'incapacité à compléter certaines activités de la vie quotidienne.

Chapitre 2 - Méthodologie

Participants

Au total, 100 patients seront recrutés, à savoir 50 patients présentant une fracture (groupe fracture) et 50 patients sains (ne présentant aucune douleur chronique ou aucun trouble du sommeil connus; groupe contrôle). Les deux groupes seront équivalents en fonction de l'âge (+/- 5 ans) et du sexe. Les participants du groupe fracture devront présenter une fracture isolée du membre supérieur, avec une douleur minimale de 4/10 à l'échelle visuelle analogique de douleur, devront être traités par une technique conservatrice (non chirurgicale) et finalement, être âgés de 18 ans et plus. Un seuil minimal de douleur fixé à 4/10 a été déterminé afin de cibler les patients avec une douleur considérée « cliniquement significative, » soit de niveau modéré à sévère, au moment de l'étude. Les patients seront exclus de l'étude s'ils présentent : plus d'une fracture, un traumatisme craniocérébral concomitant, une fracture à un os autre que ceux du membre supérieur, une condition médicale importante limitant son implication au sein du projet (cancer, conditions cardiaques ou psychiatriques, etc.). Également, les patients ne devront pas présenter de troubles du sommeil diagnostiqués au moment du recrutement ou souffrir de douleur chronique antérieurement à la fracture (conditions connues telles que le syndrome régional complexe, fibromyalgie, etc.). Le recrutement des participants du groupe fracture s'effectuera par un membre de l'équipe de recherche au moment de l'admission du patient à la clinique d'orthopédie d'un centre tertiaire du CIUSS du Nord de l'île de Montréal, à l'intérieur de 48 heures suivant la fracture. Enfin, le groupe de participants sains sera assujetti aux critères d'exclusion mentionnés ci-haut et sera recruté afin d'effectuer une comparaison avec le groupe fracture sur les mesures subjectives ou objectives du sommeil. Le recrutement pourra s'effectuer à l'aide d'annonces au centre de recherche, d'affiches présentes dans les lieux communautaires, annonces sur la plateforme web du site web du laboratoire, etc.

Design expérimental et déroulement de l'étude :

Ce projet clinique est une étude prospective comprenant deux groupes à l'étude, le groupe fracture et le groupe contrôle. Il s'agit d'un devis de recherche longitudinal qui s'étalera sur une période de 3 mois.

Le projet de recherche comprend trois rencontres. La première rencontre (phase de recrutement) aura lieu dans les jours suivant la fracture pour le groupe fracture et au moment du recrutement pour le groupe contrôle. La deuxième rencontre s'effectuera 2 semaines suivant le recrutement (phase aigüe), puis la dernière rencontre aura lieu 3 mois post-recrutement pour tous les groupes (phase chronique). Un aperçu global du devis expérimental est illustré à la **figure 1**.

Déroulement de l'étude et mesures recueillies

Lors de la première rencontre, l'étude sera présentée, puis expliquée aux participants potentiels. Les critères d'inclusion et d'exclusion seront vérifiés afin que tous les critères soient respectés. Ensuite, un moment sera accordé à chacun des sujets pour prendre connaissance du formulaire de consentement, pour répondre aux questions et pour procéder à la signature du formulaire.

Puis, une entrevue semi-structurée sera réalisée afin de recueillir les données démographiques et caractéristiques de la fracture, dont l'âge, le sexe, la présence de comorbidités médicales, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, d'alcool et de drogues, la prise de médicaments, les antécédents médicaux en lien avec le développement de la douleur chronique. En plus de ces informations, un membre de l'équipe de recherche pourra compléter les informations relatives à la fracture : emplacement de la fracture à l'aide de la classification AO, type de fracture, date et heure de l'accident, date de la prise en charge en orthopédie, mécanisme d'accident, type de traitement, utilisation et posologie de prise d'antidouleurs (anti-inflammatoires, opioïdes, etc.) et immobilisation du patient (plâtre, atèle, etc.).

Évaluation et caractérisation du sommeil

Actigraphie :

L'évaluation du sommeil de manière objective s'effectuera à l'aide d'un système d'actigraphie au niveau du poignet du membre non fracturé grâce au moniteur Actiwatch-2 (Philips Respironics).

Cet appareil se porte comme une montre, n'étant pas trop encombrant pour le patient lors de son sommeil, et n'interférant pas avec ses activités durant le jour. Tous les participants porteront la montre pour une durée de 14 jours consécutifs. Une explication détaillée du protocole d'utilisation de la montre sera donnée aux participants par l'équipe de recherche au moment du recrutement.

L'appareil d'actigraphie contient un accéléromètre permettant de détecter et d'enregistrer les mouvements dans toutes les directions, ainsi qu'une photodiode enregistrant l'intensité lumineuse de manière continue. Les mouvements sont convertis en un signal électrique pouvant être analysé à l'aide d'un programme informatique. Les niveaux d'activité sont par la suite moyennés afin d'obtenir une valeur par minute tenant compte de la prévalence et de la force des mouvements durant la nuit. De manière générale, il est possible d'observer une diminution marquée de l'activité lors du coucher, une activité minimale lors du sommeil et une augmentation significative d'activité lors de l'éveil. Le participant devra également appuyer sur un bouton sur le côté de la montre lorsqu'il ferme les lumières pour le coucher et lorsqu'il ouvre celles-ci à l'éveil. Ce bouton permet en fait de marquer les transitions entre l'éveil et le sommeil de manière auto rapportée par le participant, permettant par la suite de corréler ces événements avec l'enregistrement de l'accéléromètre. Cette mesure doit toutefois être analysée avec prudence, puisqu'il peut y avoir discordance entre celle-ci et l'enregistrement en temps réel par l'accéléromètre. Puis, un capteur à l'avant de la montre d'actigraphie détecte les changements de lumière ambiante, permettant également de détecter les moments de coucher et d'éveil. Suite à l'enregistrement, les données seront transférées à un programme informatique d'analyses spécifiques à l'actigraphie. Finalement, les mesures recueillies sur ces 14 jours seront combinées afin d'obtenir une seule mesure compréhensive permettant de tenir compte à la fois de la variabilité d'une journée à l'autre et diminuer le biais de rappel (Boyne et al., 2013; Tham et al., 2015). Il sera aussi possible de se pencher sur la variation entre le 1^{er} jour et le 14^{ième} jour d'actigraphie afin d'observer les changements à travers le temps, notamment chez le groupe clinique.

L'actigraphie permet de recueillir plusieurs paramètres du sommeil, tels que le temps total de sommeil (*total sleep time*, TST), le temps total d'éveil au cours du sommeil (*wake time sleep after*

onset, WASO), l'efficacité du sommeil (*sleep efficiency*, SE) et la latence d'endormissement (*sleep onset latency*, SOL). De plus, cette technique permet de documenter les siestes durant le jour (Suzuki et al., 2017). Ces données vont être comparées aux données recueillies de manière subjective à l'aide du journal de bord et du questionnaire *Patient Reported Outcomes Measurement Information System*, PROMIS. L'utilisation de l'actigraphie comme mesure primaire à l'évaluation du sommeil s'avère une grande force de la présente étude, puisqu'elle permet la récolte de données sur plusieurs jours en plus de tenir compte de la variabilité à travers les nuits chez un même individu. Cette approche permettra une caractérisation détaillée des altérations du sommeil observées en phase aigüe chez une population de patients avec fracture en comparaison à une population de participants en santé.

Questionnaires du sommeil :

Un journal de bord sera complété quotidiennement sur une période de 14 jours par tous les participants afin d'appuyer les données recueillies par l'actigraphie. Ce journal de bord comprend une section à compléter le matin, soit au lever, et une section à compléter le soir, soit avant le coucher. Les informations seront rapportées de manière subjective par le participant au meilleur de ses connaissances. Ces informations comprennent, entre autres, l'heure du coucher et du lever, le temps nécessaire pour s'endormir, si l'individu s'est réveillé durant la nuit, le temps passé dans le lit sans dormir, la perception de la qualité du sommeil par le participant, si ce dernier a effectué une sieste durant le jour, la prise de boissons caféinées, la prise d'alcool, la pratique d'exercices physiques et de sports, etc. Ce journal de bord comprend également une section sur la prise de médicaments pour toutes conditions médicales, ainsi que plus spécifiquement pour la prise d'analgésique afin de diminuer la douleur ressentie.

L'évaluation subjective de la qualité du sommeil s'effectuera à l'aide du questionnaire *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS), version courte. Ce questionnaire permet d'évaluer la qualité du sommeil d'un individu à l'aide de mesures auto-rapportées sur une période de 7 jours et est largement employé pour diverses conditions en raison de sa grande précision (Yu et al., 2011). À partir d'une affirmation telle que « Au cours des 7 derniers jours, je suis satisfait avec mon sommeil », le patient qualifie cette affirmation à l'aide d'une échelle de 1 à 5, 1 correspondant à « pas du tout » et 5 correspondant à « très satisfait ».

Un score total peut par la suite être calculé et servira aux analyses statistiques. Un score plus élevé est par conséquent indicateur d'une qualité de sommeil supérieure. Le questionnaire PROMIS sera complété par le participant aux jours 7 et 14, ainsi que 3 mois post-recrutement.

Évaluation des mesures cliniques

Évaluation de la douleur ressentie

La douleur du patient sera évaluée à l'aide du questionnaire *Brief Pain inventory* (BPI), version courte. Ce questionnaire permet l'évaluation de plusieurs items, tels que le plus haut niveau et le plus bas niveau de douleur ressentie au cours des 24 dernières heures, le niveau de douleur en moyenne, l'intensité de la douleur au moment de compléter le questionnaire, ainsi qu'une section se rapportant à l'interférence de la douleur avec divers aspects de la vie courante (sommeil, humeur, relations interpersonnelles, etc.). Ce questionnaire sera complété par le patient au moment du recrutement ainsi qu'à 2 semaines et à 3 mois suivant le recrutement. Ce questionnaire est couramment utilisé pour évaluer la douleur en phase aigüe suivant un trauma et constitue un outil largement validé (Edgley et al., 2019). À cette mesure s'ajoute l'évaluation de l'intensité de douleur par l'entremise d'une échelle numérique de douleur (Hawker et al., 2011) qui sera administrée quotidiennement, et ce, pendant 14 jours (période durant laquelle le participant porte l'actigraphie). Cette échelle allant de 0 (« aucune douleur ») à 10 (« pire douleur ressentie ») permettra de suivre quotidiennement l'évolution de l'intensité de la douleur ressentie sur une période de 2 semaines suivant la fracture.

Évaluation de la capacité fonctionnelle du membre fracturé

Le niveau de fonctionnalité du membre fracturé sera également évalué afin de documenter l'impact du sommeil sur cette variable clinique importante. L'utilisation du questionnaire Quick-DASH permettra de répondre à cet objectif. En effet, le questionnaire « Disability of the Arm, Shoulder and Hand » (DASH) évalue la fonction du membre supérieur atteint et l'impact de la blessure sur la capacité du patient à effectuer des activités quotidiennes. Sa version écourtée, le QUICK-DASH, possède une précision similaire et peut être utilisée de façon interchangeable (Gummesson et al., 2006). Ce questionnaire sera complété avec l'équipe de recherche 2 semaines post-fracture et 3 mois post-fracture. Le questionnaire comporte diverses questions concernant

les symptômes ressentis et la capacité à réaliser certaines activités quotidiennes. Le participant doit baser ses réponses sur la semaine précédant la complétion du questionnaire. Il répond à chaque question en encerclant un chiffre de 1 à 5, 1 correspondant à « aucune difficulté » et 5 correspondant à une « incapacité » d'effectuer la tâche. Un score total peut ensuite être calculé selon les réponses de chaque énoncé. Par conséquent, un score élevé reflète une incapacité plus prononcée de réaliser diverses activités et illustre une diminution de la fonction du membre atteint.

Questionnaires concernant la dépression et l'anxiété

Tous les participants complèteront le questionnaire deuxième édition *Beck Depression Inventory* (BDI-II) (Wang et Gorenstein, 2013) et le *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (Julian, 2011) au moment du recrutement et à 3 mois post-recrutement. Pour ces deux questionnaires, un score plus élevé indique une présence plus importante de symptômes associés soit à l'anxiété ou soit à la dépression, le cas échéant. Comme l'anxiété et la dépression peuvent interférer avec la qualité du sommeil et jouer un rôle important dans la récupération d'un patient, l'utilisation de ces deux questionnaires s'avère importante et assure un suivi de ces deux variables potentiellement confondantes.

Calcul de taille de l'échantillon

À notre connaissance, aucun projet clinique portant sur les mêmes questions de recherche que celles présentées ci haut auprès d'une population orthopédique avec fracture ne fut effectué à ce jour. Toutefois, en se basant sur une étude similaire, il est possible d'estimer la taille de l'échantillon requise aux fins du présent projet (Tham et al., 2015). Une première analyse de puissance de la taille de l'échantillon fut effectuée à l'aide du programme G*Power 3.1.9.6 afin de calculer la différence entre les deux groupes, et ce, considérant le temps total de sommeil comme donnée principale. L'étude de Tham et al. 2015 démontra une taille d'effet $d=0.66$, obtenue avec un groupe de 58 adolescents présentant un traumatisme craniocérébral léger et un groupe contrôle de 35 sujets lors d'un protocole d'actigraphie d'une semaine. En tenant compte d'une puissance minimale de 0.8 et d'une valeur alpha de 0.05, un échantillon total de 74 patients est nécessaire aux fins de ce présent projet, soit 37 sujets par groupe. Étant donné que les

objectifs présentés incluent également l'analyse de plus amples paramètres du sommeil, nous considérons qu'un échantillon de 50 patients pour le groupe fracture et 50 patients pour le groupe contrôle sera nécessaire afin de détecter une différence significative entre les deux groupes tout en tenant compte d'un taux d'attrition de 20 %. Puis, il sera possible d'effectuer une deuxième analyse de puissance après avoir complété le protocole de recherche auprès de 25 participants dans le but d'observer si notre échantillon de participants possède des caractéristiques similaires à la population présentée dans l'étude ci-haut mentionnée.

Analyses statistiques :

Les différences entre les groupes au niveau des variables démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle, variables cliniques, etc.) seront analysées à l'aide de test T en ce qui a trait aux variables continues et à l'aide de test chi-carrés concernant les variables catégorielles. Si de telles analyses sont significatives, les variables seront prises en compte lors des modèles statistiques finaux.

Afin d'évaluer le premier objectif de ce projet, l'emploi d'ANOVA intergroupes permettront d'examiner les différences entre les deux groupes au niveau des mesures subjectives du sommeil (qualité du sommeil et questionnaires PROMIS) et des mesures objectives recueillies à l'aide de la montre d'actigraphie (temps total de sommeil, efficacité du sommeil, etc.), tel qu'effectué dans des études antérieures présentant un protocole similaire (Tham et al., 2015). Si les données ne sont pas uniformément réparties, l'utilisation de tests non paramétriques, tels que Mann-Whitney, permettra d'évaluer ce premier objectif.

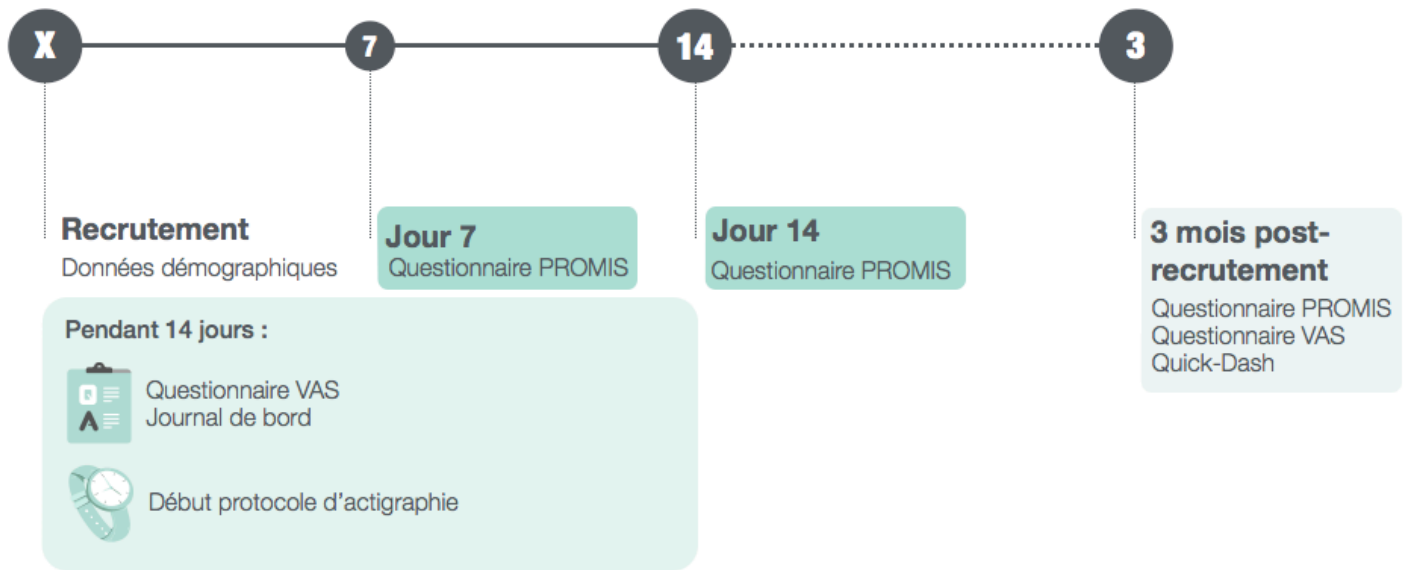
Puis, afin d'évaluer le second objectif de ce projet, l'utilisation de régression linéaire permettra l'évaluation de l'impact du sommeil en phase aiguë sur le score de fonctionnalité 3 mois post-trauma. De manière similaire, l'utilisation de régressions logistiques binomiales permettra d'évaluer l'interaction entre le sommeil (variable indépendante continue : temps total de sommeil efficacité du sommeil, etc.) en phase aiguë et la douleur mesurée à 3 mois post-trauma (variable dépendante : « présence de douleur/aucune douleur »).

Un seuil statistique significatif est évalué à une valeur alpha p inférieure à 0.05.

Figure 1. – Design expérimental de l'étude clinique proposée

Devis expérimental

60 participants avec une fracture
35 participants en santé



Chapitre 3 - Résultats

Compte tenu de la situation exceptionnelle de la pandémie à la COVID-19 en 2020, il a été impossible de compléter ce projet de recherche clinique. La pandémie entraîna la fermeture des installations académiques et de recherche, l'accès a été restreint et il n'a donc pas été possible de terminer le projet de recherche. Comme la situation était généralisée, l'Université de Montréal a proposé une solution permettant aux étudiants dans ma situation de compléter leurs études dans les délais prévus, à savoir la rédaction d'un mémoire théorique.

C'est pourquoi je propose, en complément aux chapitres précédents, une revue de littérature sous forme narrative afin de remplacer la section résultat du projet clinique. Cette revue narrative a été soumise pour publication à un journal scientifique. Les informations relatives à cet effet se retrouvent au prochain chapitre. Puis, le chapitre 5, discussion du mémoire, est une réflexion approfondie de la revue narrative présentée, n'ayant pas de matière pour permettre à une discussion des résultats cliniques.

Chapitre 4 – Insertion de l'article

Ce chapitre inclut un article scientifique sous forme de revue narrative de la littérature ayant pour titre *Sleep as a key mediating risk factor of bone fracture and poor patient recovery: a narrative review*. Cet article fut soumis au journal Bone au mois d'octobre et est présentement sous révision.

Afin d'émettre un portrait complet et détaillé de l'impact négatif majeur des troubles du sommeil sur le risque de fractures, ainsi que les conséquences nuisibles qu'ils peuvent avoir sur la récupération d'un patient avec fracture, une revue narrative de la présente littérature concernant cette problématique est de mise. Cette revue narrative rapporte comment les troubles du sommeil peuvent : 1) augmenter le risque de chutes et d'accidents de la route, résultant subséquemment en une possible fracture; et 2) influencer négativement le rétablissement de la fracture, mais également la santé globale du patient. De plus, cette discussion aborde les mécanismes sous-jacents au sommeil, le métabolisme osseux et la douleur et souligne quelques interventions possibles dans le traitement des troubles du sommeil et de leurs symptômes en présence de douleur découlant d'une fracture. Finalement, une réflexion quant aux possibles pistes futures de recherche est brièvement présentée.

SLEEP AS A KEY MEDIATING RISK FACTOR OF BONE FRACTURE AND POOR PATIENT RECOVERY: A NARRATIVE REVIEW

Gabrielle BEETZ^{1,2}, Alberto HERRERO BABILONI^{1,3}, Marianne JODOIN^{1,5}, Gilles J LAVIGNE^{1,3,4}, Louis DE BEAUMONT^{1,6}, Dominique M ROULEAU^{1,6}.

¹ Montreal Sacré-Coeur Hospital, Montreal, Quebec, Canada

² Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada

³ Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Faculty of Dental Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁵ Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Department of Surgery, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Status: soumis à la revue Bone, sous révision

Abstract: Sleep disturbances are highly relevant in patients with fractures as they can increase risks of falls and motor vehicle accidents, decrease bone density, and lead to poor fracture and health outcomes. Sleep disorders such as insomnia and sleep apnea can not only increase patient mortality and morbidity, but also delay fracture recovery and increase pain. Moreover, poor sleep can be a risk factor for chronic pain development. As fractures often need to be monitored weeks to months after the injury, orthopedic surgeons are in a good position to identify sleep disorders. Therefore, the present review aims to describe the impact of sleep disturbances on falls, motor vehicle accidents and fractures as well as their impact on the fracture outcomes and the underlying mechanisms. Moreover, some management strategies and novel treatment avenues will be discussed in order to implement a successful holistic and interdisciplinary approach.

Keywords: trauma, sleep-wake, injuries, circadian clock, osteoporosis, treatment, chronic pain.

Introduction

Sleep disorders and associated sleep disturbances such as poor sleep quality and abnormal sleep duration are prevalent health issues affecting more than 20 to 30% of the Western population (Hillman et Lack, 2013). Insomnia is defined in the International Classification of Sleep Disorders as a “complaint of trouble initiating or maintaining sleep which is associated with daytime consequences and is not attributable to environment circumstances or inadequate opportunity to sleep” (AASM, 2014), is one of the most common sleep disorders affecting more than 9-38% of the adult population (Senaratna et al., 2017). Insomnia is more prevalent in females, with an approximate risk ratio of 1.41 when compared to men (Zhang et Wing, 2006), and increases with age (Miner et Kryger, 2017), especially in women after menopause. Insomnia is considered a chronic condition when maintained three nights or more per week for at least three months (Sateia, 2014). Another common sleep disorder is sleep apnea which affects 12% to 20% of the general population (Buysse, 2013). Sleep apnea presents most frequently as obstructive sleep apnea (OSA), defined as repetitive complete or partial cessation of breathing during sleep lasting 10 seconds or more and occurring more than five times per hour (Lin et Suurna, 2018; Sateia, 2014). OSA is more prevalent in men across the lifespan (Gabbay et Lavie, 2012), and its prevalence also increases with age in both men and women (Punjabi, 2008). Importantly, sleep apnea can be observed more rarely as central sleep apnea (CSA), when cessations in airflow occur without respiratory effort (Eckert et al., 2007), identified as being as important and clinically relevant as OSA (Eckert et al., 2007).

Both insomnia and sleep apnea have important health consequences. Insomnia is considered an important risk factor for different mental health disorders such as depression and anxiety, suicidal ideation, and the presence of hypertension and diabetes (Morin et al., 2015). Likewise, OSA has been shown to increase the risk of systemic hypertension, cardiovascular disease, and congestive heart failure and arrhythmias among others (Tobaldini et al., 2017; Vijayan, 2012). Both sleep disorders can be life-threatening and can significantly impact the patient’s quality of life and physical and social functioning (Adams et al., 2017; Gonzaga et al., 2015; A. Herrero Babiloni, G. Beetz, et al., 2020). Common symptoms of insomnia and OSA include daytime sleepiness, fatigue during the day, impaired neuromuscular function, decreased vigilance, and impaired alertness

and balance (Buysse, 2013; G. J. Lavigne et al., 2020). Importantly, other less prevalent sleep disorders such as circadian rhythm sleep-wake disorders, can be present specially among night-shift workers with a relatively similar symptomatology (Bukowska-Damska et al., 2019).

Orthopedic trauma (OT) affects nearly 30 million Americans each year (Center for Disease, 2011) and is the most common type of trauma observed in a hospital setting (Urquhart et al., 2006). OT is defined as an injury affecting the musculoskeletal system, namely bones, joints, or ligaments, caused by an external force. One of the most common OT is a bone fracture (Claes et al., 2012) i.e., partial or complete break in the continuity of the bone, which is mainly caused by falls and motor vehicle accidents (MVA) (Ambrose et al., 2015; Berry et Miller, 2008). Other known risks factors for fractures are age, the presence of osteoporosis, polypharmacy, history of previous falls, visual impairments and cognitive decline (particularly in attention and executive functions) among others (Ambrose et al., 2015; Rasmussen et Dal, 2019; Stevens et Olson, 2000). Importantly, symptoms related to insomnia and OSA, including daytime sleepiness and decreased alertness and coordination, can significantly increase the risk of falls, MVA, and consequent fractures (Morin et al., 2020; Tregear et al., 2010). Similarly, the intake of sleep medications frequently prescribed for insomnia such as benzodiazepines, the atypical antidepressant trazodone, or z-drugs (e.g., zolpidem, zaleplon, zopiclone) have been consistently associated with risk of falls, MVA, and fractures (Nevriana et al., 2017; Treves et al., 2018; Yang et al., 2018). In addition to causing daytime sleepiness, z-drugs intake can contribute to parasomnias such as somnambulism or sleep driving (McMahon, 2016; Poceta, 2011). There is also some evidence linking poor sleep and disruption in circadian cycles with decreased bone mineral density (Eimar et al., 2017; Harvey et al., 2018), which is a critical factor associated with other risk factors for fractures such as osteoporosis and bone vulnerability (Swanson et al., 2018).

On the other hand, there is evidence indicating that acute pain states (e.g., pain after fracture) can disturb sleep (Andersen et al., 2018; Finan et al., 2013). It has been reported that up to 86% of patients recovering from an OT can experience self-reported poor sleep quality more than 2 months post-injury (Swann et al., 2018). Moreover, it appears that sleep disturbances after a bone fracture can persist beyond bone healing. Indeed, a study showed that 20% of patients having sustained an isolated limb fracture of either the humerus, distal radius, tibial plateau or ankle

experienced sleep difficulties 12 months after the injury (Shulman et al., 2015). Conversely, there is robust evidence suggesting that sleep disturbances can increase pain intensity (Andersen et al., 2018; Lavigne et Sessle, 2016), chronic pain incidence (A. Herrero Babiloni, B. P. De Koninck, et al., 2020; Sanders et al., 2016; Sanders et al., 2013), and interference with functional and physical post-injury recovery outcomes (Chien et Chen, 2015; Kuo et al., 2016). It therefore appears that patients with fractures can also suffer from the complex sleep-pain multimorbidity, which is known to increase the patient's psychological burden, alter recovery and rehabilitation, and decrease global health (Andersen et al., 2018; Linder et al., 2014). Interestingly, inflammatory (Cairns et al., 2015; Mullington et al., 2010) and neuronal (Higgins et al., 2018) processes, also involved in bone healing and metabolism (Besedovsky et al., 2019; Segal et al., 2018), are putative biological underpinnings behind the sleep and chronic pain interaction.

Therefore, sleep disorders, sleep disturbances, and associated medications can directly and indirectly increase the risk of fractures. Moreover, the presence of sleep disorders could also aggravate pain and jeopardize fracture outcomes, including recovery and chronic pain development. Given that the importance of sleep may be underestimated in patients with fractures, the objective of this narrative review is to highlight how sleep might be an important risk factor for bone fractures and poor patient recovery. In addition, we will explore underlying mechanisms and suggest management strategies for sleep disturbances and associated symptoms.

Search methodology

Different literature searches were conducted in Medline (PubMed interface), Cochrane, and Google Scholar databases between June 15th and August 1st of 2020 including human and animal studies. An initial broader search combined Mesh terms and individual keywords related to a) sleep such as "sleep", "sleep wake disorders", "polysomnography" "actigraphy", "insomnia", or "apnea"; and b) fracture and related outcomes such as "wounds and injuries", "accidents", "chronic pain", "osteoporosis", "bone and bones", "health status", "physical function", or "quality of life". In addition, we hand-searched citations included in published literature reviews about sleep, trauma and bone. References were evaluated if they were of interest for our objectives

based on titles and abstracts. Given that our objective was to perform a narrative review and not a systematic review, screening and quality assessment were not standardized.

Discussion

Sleep disturbances as an indirect risk of trauma fracture

Sleep disturbances as a risk factor for falls

Falls are common among the aging population, as more than 30% of individuals 65 years and older can fall at least once a year (Force et al., 2018; Rubenstein, 2006; Tinetti et al., 1988; Tromp et al., 2001). Falls have a major impact on one's everyday life, as it was estimated that 5%-10% of falls will end up in bone fractures (Rubenstein, 2006; Tinetti et al., 1995). Over the years, accumulating evidence show that sleep disturbances and sleep disorders are important risk factors for fall-related fractures in middle age and especially in elderly people. Sleep duration is a simple measure to detect sleep disturbances, especially in epidemiological studies, as short sleep duration can be indicative of insomnia, whereas excessive sleep duration can reflect unrefreshing sleep and hypersomnia (i.e., excessive daytime sleepiness or excessive time spent sleeping). What is considered as abnormal sleep is debatable and varies from study to study, but normally includes a number of hours outside the 7-8 hours range, which is considered as normal sleep. A recent systematic review and meta-analysis of observational studies involving a total of 212,829 participants indicated that self-reported abnormal sleep duration (≤ 5 -6 hours and ≥ 8 -9 hours) predisposed to a higher risk of falls when compared to the reference category group (7-8 hours). The authors observed an approximate and characteristic "U-shape" in their results, with pooled odds ratios (95% confidence intervals) of 1.32 (1.21-1.46) for excessive sleep and 1.35 (1.17-1.56) for short-duration sleep (Wu et Sun, 2017). These results support previous data obtained from 2,978 primarily community-dwelling ≥ 70 years-old women using actigraphy, a more objective measure of sleep. The authors of this study reported that short night-time sleep duration (≤ 5 hours) and poor sleep efficiency ($< 70\%$ of time in bed spent sleeping) were both associated with increased risk of falls after controlling for medications and other common confounders (Stone et al., 2008). Furthermore, women seem to present more risks of falling than men (Dewan et al.,

2018; Gazibara et al., 2017), which may be explained by a higher decrease in muscle strength and functions of the lower limbs with aging in comparison to men (Skelton et al., 2002) and by the lower bone density in post-menopausal stages (Blank, 2019). Consequently, it is common to see large studies investigating risk factors for falls and fractures only in women. For instance, a large prospective study conducted in ≥ 50 years-old women ($n=157,306$) indicated that women experiencing too short (≤ 5 hours) or too long (≥ 10 hours) sleep had an increased risk of “recurrent falling” (two or more times per year), with odds ratio of 1.27 (1.22-1.33) and 1.24 (1.08-1.42) respectively, when controlling for age, weight, diabetes, smoking, other medical conditions, alcohol, mental health disorders, calcium and vitamin D intake, and medication among others (Cauley et al., 2019). Similar findings were observed with other sleep variables such as poor sleep quality, insomnia severity, and greater sleep disturbances, assessed by self-reported and validated items (Cauley et al., 2019). Moreover, a moderate significant association between short sleep and risk of fractures in the upper limb, lower limb, and central body fractures was observed (Cauley et al., 2019). Another study including 8,101 community-dwelling Caucasian ≥ 69 years-old women showed that women sleeping 10 or more hours per day had a higher risk of non-spinal fracture than those who reported sleeping between 8 to 9 hours (Stone et al., 2006). The latter study also indicated that women napping daily (yes/no self-reported response) were more likely to present with two or more falls, and also hip fractures, during the subsequent year when compared to women who did not nap daily (Stone et al., 2006). Additionally, longer naps increased fracture risk, as women who were napping at least 3 hours per week had 1.32 (1.03-1.69) greater odds of undergoing two or more falls than women napping less than 3 hours per week (Stone et al., 2006). A different study conducted with both men ($n=81$) and women ($n=491$) recruited from self-care retirement villages and assisted-care hostels showed that residents who napped >30 min during the day, or reported ≤ 6 h sleep at night, were three times more likely to have multiple falls in the follow-up year when controlling for health, medication and activity measures (St George et al., 2009). Importantly, whereas daily naps can reflect common symptoms of sleep disorders, such as daytime sleepiness and insufficient sleep, the latter tend to increase with age, are subject to an important recall bias, and may vary with different chronotypes and cultures. Thus, this outcome measure should be interpreted with caution. Taken together, these

results suggest that middle-age and elderly people, whether they be short and long sleepers, and people napping (particularly those taking longer naps), are more at risk of falling and sustaining bone fractures. These results perhaps suggest the presence of underlying sleep disorders in these populations, which highlights their relevance in falls and fractures incidence.

Sleep disturbances as a risk factor for MVA

Another major cause of fractures is MVA, particularly in young and middle-age populations (18 to 49 years old) (Farr et al., 2017). Among many others, a common risk factor of MVA is excessive daytime sleepiness (Bioulac et al., 2017), defined as an abnormally increased likelihood of falling asleep or lapsing into drowsiness when sleep is not desired (Kales et Straubel, 2014). Excessive daytime sleepiness is important not only in the general population, but particularly in professional drivers. Excessive daytime sleepiness is a common consequence of insomnia and OSA. A recently published systematic review and meta-analysis including 10 cross-sectional studies (n=51,520), 6 case-control studies (n=4904), and 1 cohort study (n=13,674), concluded that sleepiness at the wheel was associated with an increased risk of MVA with a pooled odds ratio of 2.51 (1.87-3.39) (Bioulac et al., 2017). Moreover, a prospective observational cohort study including 1,745 men and 1,456 women ranging from 40-89 years old reported that sleep apnea severity (assessed through the gold standard polysomnography), ≤ 6 hours of sleep, and self-reported excessive sleepiness were each significantly associated with the occurrence of MVA during the previous year (Gottlieb et al., 2018). Notably, the importance of OSA in MVA has been widely studied due to its frequent underdiagnosis and its association with daytime sleepiness and fatigue, which can impair judgement and driving abilities (Garbarino, 2020; Kales et Straubel, 2014). Accordingly, it has been shown that continuous positive airway pressure (CPAP), a first line treatment for OSA, can significantly reduce the risk of MVA among drivers with OSA (Tregear et al., 2010). Moreover, the Canadian Sleep Society and Canadian Thoracic Society have proposed guidelines for commercial and noncommercial drivers with OSA (**Table 1**) (Ayas et al., 2014). In a well-designed population-based, 5-year cohort study, 3,413 adults with or without insomnia completed annual surveys for five consecutive years regarding their sleep patterns, sleep medication usage, and MVA incidence (Morin et al., 2020). The authors observed that both insomnia and sleep medication intake were associated with a significant risk of MVA, potentially due to drowsiness

and poor concentration (Morin et al., 2020). Hence, insomnia, OSA, and associated symptoms, can significantly increase the odds of being involved in a MVA and a consequent fracture.

Sleep medication as a risk factor for falls and MVA

Pharmacotherapy is a frequently used approach to manage sleep disturbances, especially in a short-term basis from a risk-benefit perspective (Dujardin et al., 2018; Everitt et al., 2018). Benzodiazepines, z-drugs and some antidepressants with sedative properties are frequently prescribed to manage insomnia due to their sedative properties (Dujardin et al., 2018; Everitt et al., 2018). However, they are associated with significant side effects including potential addiction, drowsiness, residual sleepiness, confusion, delayed reaction times, and impaired balance. Indeed, the intake of sleep medication is considered a significant risk factor for falls and subsequent fractures, particularly in elderly people (Chen et al., 2017; Donnelly et al., 2017). Robust evidence coming from a meta-analysis (n=18) indicated that the use of benzodiazepines and z-drug in aging populations (mean ages ranging from 72.0 to 84.3) were significantly associated with an increased risk of hip fractures, after controlling for several covariates, with a pooled relative risk of 1.52 (1.37-1.68) for benzodiazepines and 1.90 (1.68-2.13) for z-drugs. Importantly, the risk was even higher when the patients were newly prescribed these medications (relative risk = 2.40 [1.88-3.05] and 2.39, [1.74-3.29] respectively), probably because they were less accustomed to medication effects on vigilance (Donnelly et al., 2017). Furthermore, an important retrospective cohort study involving 309 general practices in the United Kingdom comparing groups of ≥45-year-old patients taking either prescribed melatonin (n=1377), benzodiazepines (n=880) or z-drugs (n=1148) were compared to unexposed matched healthy controls (n=2752). Results showed that melatonin and z-drugs were directly associated with a significant increased risk of fractures after controlling for 26 different covariates (Fisher et al., 2016). These results are interesting as melatonin is often considered a naïve substance with minimal side effects, as it is being sold over-the-counter in some countries such as the United States and Canada. Although the use and safety of melatonin as a supportive medication to treat several conditions including chronic pain is progressively expanding (Dujardin et al., 2020; Hemati et al., 2020; Kaur et Shyu, 2018), some caution should be raised in its use as a supplement, as it may not be as regulated as prescription medications. There is an important bulk of evidence as well linking sleep medications

and MVA, mainly Z-drugs and benzodiazepines (Brandt et Leong, 2017; Morin et al., 2020). A recent randomized controlled trial (n=160) showed that in comparison to the placebo, perioperative and postoperative use of zolpidem, a type of z-drug, increased sleep quality, quality of life, and patient satisfaction, potentially reducing the hospital stay and medical costs (Shakya et al., 2019). However, several concerns have been raised towards z-drugs and complex sleep behaviors, including sleep driving (MacFarlane et al., 2014; McMahon, 2016; Poceta, 2011). It has been reported that zolpidem intake can trigger a state where the person is in a sleep-like state and apparently act involuntarily after ingesting the medication, which has generated legal concerns and controversies due to defense allegations of automatism (McMahon, 2016). Importantly, these effects may be aggravated with the intake of other central nervous system (CNS) depressant medications, including opioids (McMahon, 2016; Sharma et al., 2019). Hence, even though sleep medications can be beneficial for some patients with sleep disorders and in surgical settings, caution is warranted in using them considering associated side-effect profile. Future research and clinical management should account for risk factors associated with falls, MVA and side effects vulnerability (e.g., age, other CNS depressant drugs, history of drug abuse/misuse, etc.) to diminish the risks associated with their use. **(Figure 2)**.

Overlapping mechanisms between sleep, circadian system and bone metabolism, an overview

The circadian system is essential for adequate sleep, and its alteration or misalignment is associated with circadian rhythm sleep disorders, insomnia (Zhu et Zee, 2012), and other health issues such as depression (Pandi-Perumal et al., 2020), Parkinson's disease (Gros et Videnovic, 2020) or cardiovascular disease (Khan et al., 2020). Over the last few years, there has been a growing interest in understanding the complex relationship between sleep and bone metabolism, as it appears that the circadian system plays an important role in bone health and could influence fracture healing (Swanson et al., 2018). Maintenance of a healthy bone physiology relies on an adequate balance of bone remodeling mechanisms, such as bone resorption and formation, which depend on osteoclasts and osteoblasts bone cells, respectively (de Baat et al., 2005; Katsimbri, 2017). Both mechanisms are in part regulated by circadian clock genes found in bone cells and in the CNS, more precisely located in the suprachiasmatic nucleus (hypothalamus),

commonly known as the “central clock” (Driessler et Baldock, 2010; Hirai, 2018; Song et al., 2018; Swanson et al., 2018). A strong communication between the “central clock” and peripheral clock genes in bone tissues is essential in maintaining a healthy bone metabolism over a 24h rhythmicity cycle (Dimitri et Rosen, 2017). The “central clock” can communicate to the clock genes expressed in bone cells through various pathways, including direct neural pathways, hormonal signals (such as melatonin and cortisol), variations in body temperature and via regulation of the autonomous nervous system (Rosen, 2008; Song et al., 2018). In the presence of sleep disturbances, the disruption of the normal circadian system can lead to an impaired rhythmicity of those mechanisms, creating an imbalance in central and bone cells clock genes and causing an abnormal equilibrium of bone formation and resorption (decreased osteoblast activity and increased or unchanged osteoclast activity), thus favoring bone loss and instability (Swanson et al., 2018; Swanson, Kohrt, et al., 2019). Precisely, animal and human studies have shown that 10 days or more of a sleep restriction protocol could lead to a decrease in procollagen type I aminoterminal propeptide (P1NP), a bone turnover marker of bone formation, and increase or no change in C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), a biomarker of bone resorption, consequently resulting in lower bone mineral density (BMD) (Swanson, Kohrt, et al., 2019; Swanson et al., 2020; Swanson et al., 2017). Bone turnover markers (BTM) measured in blood, which can reflect the status of bone remodeling, have been positively associated with increased risks of fractures (Tian et al., 2019). Indeed, increased BTM are observed in aging populations, who are more at risk to sustain fractures (Eastell et Hannon, 2008). Additionally, it is thought that sleep disturbances could increase sympathetic activity and stimulate beta-adrenergic receptors found on osteoblasts, thus resulting in inhibition of those cells and increasing in bone resorption activity (Somers et al., 1993; Swanson et al., 2018). Other molecules, such as leptin, serotonin, and neuropeptide Y have been proposed to play a role in the sleep and bone interaction, and it has been suggested that sleep disturbances could have an impact on their respective activity (Swanson et al., 2018). On the other hand, sleep disturbances have been consistently associated with pro-inflammatory states (Besedovsky et al., 2019; Alberto Herrero Babiloni et al., 2020). Interestingly, an animal study where mice were exposed to continuous light for 24h showed that the animals presented increased levels of inflammatory markers, such as tumor necrosis factor-

alpha (TNF- α), and decreased bone volume (Lucassen et al., 2016). Although future studies are required, it would stand to reason that circadian rhythms alterations could induce a pro-inflammatory state susceptible to increase bone fragility following sleep loss (Cauley et al., 2007; Mullington et al., 2010). Moreover, vitamin D, which plays a role in sleep and whose deficiency is often associated with sleep disturbances (de Oliveira et al., 2017; McCarty et al., 2014), also regulates bone metabolism and is essential in maintenance of neuromuscular function. Thereby, vitamin D could also be somehow involved in the relationship between sleep disturbances and fractures (Alshahrani et Aljohani, 2013).

The impact of sleep disturbances in bone density and metabolism is supported as well by different human studies (Swanson et al., 2018; Swanson et al., 2017). Abnormal sleep duration and disruption of the normal circadian sleep cycle (e.g., night-shift works) (Feskanich et al., 2009) have been both directly associated with lower BMD, which is frequently observed in osteoporosis (Aspray et Hill, 2019; Lupsa et Insogna, 2015; Swanson et al., 2018). A recent cross-sectional study of more than 11,000 post-menopausal women in the United States showed that women reporting short sleep time (≤ 5 hours of sleep) had lower BMD and more osteoporosis in the hip and other body parts than women in the reference group (7 hours of sleep) after adjusting for covariates (Ochs-Balcom et al., 2020). However, a longitudinal cohort study also conducted in post-menopausal women using objective (actigraphy) and subjective (validated questionnaires) sleep measures did not confirm this association (Swanson, Blatchford, et al., 2019). In a smaller sample of men ($n=9$), the same group of researchers found that induced sleep restriction for 3 weeks with concurrent circadian disruption induced a rapid decrease of the bone formation marker P1NP in blood, and that P1NP levels remained lower with ongoing exposure (Swanson, Kohrt, et al., 2019). Similar findings were observed in another pilot study conducted by the same group where 9 women followed a similar protocol (Swanson et al., 2020). In the latter study, authors found that besides a decrease of bone formation markers, an increase of the resorption marker CTX was present in younger women ($n=5$) but not in older women (Swanson et al., 2020). The authors hypothesized that sleep and circadian disruption during younger ages may restrict limit attainment of optimal peak bone mass if unfavorable metabolism changes are maintained. Taken together, results from this emerging field of research provide initial evidence supporting the

mediating role of sleep disruptions in bone metabolism in men and women. More research is needed to reproduce these findings and characterize the modulating effect of age and sex. Likewise, similar results have been obtained in clinical sleep disorders such as insomnia and OSA. While insomnia and OSA could affect BMD (Avidan et al., 2005; Chen et al., 2017; Chen et al., 2014; Eimar et al., 2017; Tong et al., 2018), it has been proposed that OSA can also affect bone resorption and BMD through the impact of hypoxia on bone metabolism (Swanson et al., 2015). Similarly, circadian rhythm sleep disorders such as shift work sleep disorder have also been associated with endocrine disorders and vitamin D deficiency (Rizza et al., 2020), thus having the potential to impact bone physiology and increase fracture risk (Bukowska-Damska et al., 2019). Therefore, besides increasing risk of falls and MVA, it might be possible that sleep disturbances and sleep disorders could increase the likelihood of presenting with a bone fracture by augmenting bone vulnerability through different physiological mechanisms, as suggested by a recent meta-analysis. However, this needs to be confirmed by further research (Tian et al., 2019).

The possible impact of sleep disturbances in patients with fracture is summarized in **Figure 2**.

Sleep disturbances and fracture outcomes

The complex relationship between sleep and pain following fractures

Pain, redefined in 2020 as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage” (Raja et al., 2020), is a common experience following bone fracture. The bidirectional circular relationship between sleep and pain is widely known (Finan et al., 2013; A. Herrero Babiloni, B. P. De Koninck, et al., 2020; Lavigne et Sessle, 2016). Acute pain can disrupt sleep in fracture patients (Lavigne et Sessle, 2016; Swann et al., 2018), especially after surgical procedures (Rampes et al., 2019), and it has been reported that sleep disturbances can persist for months after the surgery in orthopedic patients (Lu et al., 2019). On the other hand, deteriorated sleep is often associated with next-day higher levels of pain intensity and pain sensitivity in experimental models and in clinical populations (Chouchou et al., 2014; Lewandowski Holley et al., 2017; Smith et al., 2007; Smith et al., 2018; Smith et al., 2009). For example, a recent study in 108 post-surgical patients showed that self-reported lower sleep quality was associated with higher postoperative pain at 2, 6, 12,

and 24 hours after the surgery (Wang et al., 2019). Additionally, patients with poorer sleep reported more incidence of severe pain and required more rescue analgesic when compared to patients with better sleep (Wang et al., 2019). Similar results have been obtained in fracture studies. For instance, a study of 120 patients hospitalized at a major level I regional trauma center after long bone or calcaneus fractures and/or an intraabdominal injury observed that self-reported poor sleep was independently associated with higher average pain intensity over a 24-hour period (Accardi-Ravid et al., 2018). Hence, sleep disturbances could also exacerbate acute pain in OT, one of the most debilitating symptoms reported in fracture patients (Albrecht et al., 2013; Todd et al., 2007). In fact, higher pain intensity levels are associated with poor recovery, more medication intake and generally worse long-term outcomes (e.g., increased morbidity, impaired function, decreased quality of life) (Gan, 2017). Furthermore, patients with acute pain (e.g., postsurgical pain) can develop persistent pain symptoms, sometimes resulting in chronic pain states (i.e., pain persisting more than 6 months) (**Table 2**) (Fregoso et al., 2019; Gulur et Nelli, 2019; Kehlet et al., 2006; Williamson et al., 2009). Poor sleep has been identified as a risk factor for chronic pain development across different chronic pain conditions (Herrero Babiloni et al., 2019; Mundal et al., 2014; Sanders et al., 2016; Sanders et al., 2013). Regarding OT, results from a large cohort study that prospectively followed severe lower extremity trauma patients (n=569 at baseline; n=397 at 84-month follow-up) indicated that among others, worse sleep and rest dysfunction at 3 months post-discharge were strong predictors of chronic pain presence seven years later (Castillo et al., 2006). Although further research is required, it appears plausible that sleep disturbances could also facilitate the development of chronic pain in patients with fractures (Radresa et al., 2014). Consequently, attention should be directed toward the presence of sleep disturbances following bone fractures in order to lessen deleterious outcomes, including pain exacerbations and chronic pain incidence (**Figure 2**).

Mechanisms underlying the association between sleep and pain in context of fractures

The action mechanisms underlying the relationship between sleep and pain are complex and not fully elucidated, as they are thought to involve different systems and brain cortical and subcortical networks also related to mood disorders, attention and rewards, and endogenous pain modulation (EPM) (Christensen et al., 2019; Alberto Herrero Babiloni et al., 2020; Seminowicz et

al., 2019; Whibley et al., 2019). Moreover, it appears that inflammation, which is part of the normal healing process following a fracture, could play a critical role in this relationship (Besedovsky et al., 2019; Alberto Herrero Babiloni et al., 2020; Mullington et al., 2010; Nijs et al., 2018). For example, inflammatory markers such as IL-1, TNF- α , and prostaglandins seem to be involved in sleep homeostasis processes, and it is thought that when overexpressed, these inflammatory markers can disrupt rapid-eye movement (REM) and non-rapid eye movement (NREM) sleep (Besedovsky et al., 2019). Alternatively, sleep deprivation can acutely decrease several inflammatory markers and receptors related to leukocytes, cytokines, and antibodies (Besedovsky et al., 2019). Results from a recent meta-analysis (k=72, n > 50000) showed that sleep disturbances and long sleep duration (but not short) were associated with increases in markers of systemic inflammation such as CRP and IL-6 (Irwin et al., 2016). For a comprehensive review regarding sleep, pain and inflammation, readers should consult Besedovsky and al 2019 (Besedovsky et al., 2019). Furthermore, prolonged inflammation can trigger a complex cascade of inflammatory, immune and neuronal processes, producing neuroinflammation (i.e., inflammation of CNS components) (O'Callaghan et al., 2008), a process linked with putative mechanisms of chronic pain such as central and peripheral sensitization (states of neuronal hyperactivity and hyperexcitability in the central and peripheral nervous system) (Ji et al., 2018; Mantyh, 2019; Scholz et Woolf, 2007; Watkins et al., 2003). In that way peripheral persistent inflammation can reach the CNS, leading towards increased permeability of the blood-brain barrier, thereby allowing invasion of undesired peripheral immune and inflammatory cells, which further disrupts brain homeostasis and balance (Obermeier et al., 2016; Shabab et al., 2017). Neuroinflammation is a state characterized by increased vascular permeability, leukocyte infiltration, glial cell activation and increased production of inflammatory cytokines and chemokines (Matsuda et al., 2019; Shabab et al., 2017). The persistent presence of inflammatory markers such as cytokines (e.g.: IL-1 β , IL-6 and TNF- α) and chemokines (e.g.: MIP-1 α , MCP-1 and GRO/KC) has been associated with different chronic pain conditions (Zhang et An, 2007). Interestingly, they are also regulated by circadian rhythmicity through clock gene activity, such as BMAL1, CRY, PER and CLOCK proteins/genes, and involved in the regulation of physiological sleep-wake behaviors (Besedovsky et al., 2019). For instance, it has been reported that IL-6 (sleep

inductor) is increased in patients with daytime sleep disorder (e.g., narcolepsy) or following sleep deprivation protocols (Okun et al., 2004; Vgontzas et al., 2005). Hence, it can be suggested that sleep deprivation and circadian misalignment could increase levels of pro-inflammatory cytokines and other inflammatory components via dysregulation in circadian clock genes influence (Besedovsky et al., 2019; Haack et al., 2012), possibly contributing to pain exacerbation and chronic pain development (Segal et al., 2018). More research is needed to clarify this issue. In sum, while the exact action mechanisms underlying the sleep-pain interaction are not completely understood, there is evidence suggesting that alterations in sleep and circadian rhythms can induce low inflammatory states and contribute to neuroinflammation (Mullington et al., 2010), partially mediating the sleep-pain cycle and highlighting the complexity of this interaction (Segal et al., 2018).

Another putative underlying mechanism of the sleep-pain relationship is related to alterations in EPM, a term used to describe “the CNS ability to modulate peripheral nociceptive inputs as they enter the spinal cord and brainstem, before ascending to the thalamus and brain cortical areas to give rise to pain perception” (Moana-Filho et Herrero Babiloni, 2019; Ossipov et al., 2010). EPM includes pain facilitation and pain inhibition, which are usually assessed through psychosocial paradigms such as temporal summation of pain (TSP) and conditioned pain modulation (CPM), respectively. Briefly, in TSP fixed-intensity noxious stimuli are repeated at ≥ 0.33 Hz to evoke increased pain perception relative to a single stimulus, corresponding to the dorsal horn wind-up phenomenon observed in animal models (Herrero et al., 2000; Moana-Filho et Herrero Babiloni, 2019; Price et al., 1977). On the other hand, CPM testing reflects the “pain inhibits pain” concept, which is that pain perception evoked by a noxious stimulus is decreased when a concurrent or subsequent noxious stimulus is delivered in a distant body area, correlating with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) observed in animal models (Lewis et al., 2012; Moana-Filho et Herrero Babiloni, 2019). Additionally, offset analgesia is a less known test used to assess temporal components of pain inhibition rather than spatial components (as CPM), being characterized by “a disproportionately large reduction in pain perception after a small decrease in temperature during noxious thermal stimulation” (Grill et Coghill, 2002; Moana-Filho et al., 2019; Oudejans et al., 2015). It has been proposed that altered EPM in the form of increased pain facilitation,

impaired pain inhibition, or both, can reflect chronic pain mechanisms (Moana-Filho et Herrero Babiloni, 2019; Moana-Filho et al., 2018; Yarnitsky, 2015). It has also been reported that sleep deprivation can affect EPM. For example, a study conducted in healthy females and involving PSG assessment for 7 consecutive nights, showed that induced sleep continuity disturbances decreased DNIC function (Smith et al., 2007). Similarly, a study performed by the same group in 53 females with temporomandibular disorders (TMD) showed that participants having higher sleep efficiency and longer total sleep time presented better DNIC functioning (Edwards et al., 2009). Another study found that DNIC function was decreased in insomnia patients when compared to match healthy controls (Haack et al., 2012). Another study, however, did not find any difference in TSP nor CPM in a sample of musculoskeletal pain patients when compared to controls (Stroemel-Scheder et al., 2019), which may be due to the inter-variability of sleep and pain in clinical populations. Another robust study including 3 weeks of restricted sleep with limited recovery compared with 3 weeks of usual sleep as a control conducted in 17 healthy volunteers showed that chronic exposure to restricted sleep was associated with decreased pain habituation and increased cold TSP (Simpson et al., 2018). These results were supported by another experimental study where participants were sleep deprived for 24 hours (Staffe et al., 2019). Authors found that after the sleep deprivation night, pressure pain detection and tolerance thresholds decreased, TSP increased, and CPM decreased in comparison with a normal sleep control night (Staffe et al., 2019). Furthermore, sex differences in EMP responses after sleep deprivation have been reported, as one study showed increased secondary hyperalgesia in males and temporal summation in females after sleep disruption protocol (Smith et al., 2018), while another study found impaired CPM in females and not in males (Eichhorn et al., 2018). Taken together, these results suggest that sleep loss can induce EPM alterations (impaired pain inhibition and increased pain facilitation) and pain sensitivity changes in experimental and clinical populations. More studies are needed to characterize the effects of specific sleep disturbances on EPM and to clarify if different pathways depend on sex or differ between pain conditions.

Consequences of sleep disturbances on the patient's recovery

In addition, sleep disturbances can have major consequences on patients' recovery by worsening the physical burden of the fracture itself. There are a few studies showing that sleep disturbances

can decrease physical function and increase functional limitations, especially in elderly populations (Chien et Chen, 2015; Goldman et al., 2007). Indeed, qualitative analyses with semi-structured interviews have identified sleep disturbances as an important issue impacting fracture patient's recovery and quality of life (McKeown et al., 2020; Sabharwal et al., 2019). One study showed that when compared to normal sleepers, abnormal sleep duration recorded by actigraphy (≤ 6 h or ≥ 9 h in at least two out of three observations) was associated with reduced muscle strength and poor glucose control in elderly patients with diabetes after a hip fracture (Kuo et al., 2016). In surgical contexts, a randomized clinical trial (RCT) with 148 patients evaluated the impact of prescribing zolpidem to improve sleep quality after total knee arthroplasty (Gong et al., 2015). In that study, it was observed that in addition to lowering pain symptoms and reducing medication intake, patients who received the medication had more range of motion than the control group, and that this improvement was positively correlated with better sleep quality (Gong et al., 2015). These results were confirmed in a similar RCT, where preoperative and postoperative zolpidem improved several outcomes when compared to placebo, including increase in early range of motion and muscle strength (Shakya et al., 2019). Conversely, another study reported that sleep disruptions 1 month following knee replacement surgery (n=110) partially mediated the relationship between pain and functional limitations 3 months following surgery (Cremeans-Smith et al., 2006). Although the latter studies are not specifically related to fractures, they highlight the relevance of sleep in recovery after surgery. Notably, delayed recovery can negatively impact return to work, which is also associated with productivity loss and poorer psychological and social health status (Clay et al., 2010; Jodoin et al., 2017; Williamson et al., 2009).

In this context, it is also essential to highlight the potential moderating impact of mood disorders such as anxiety, depression and affective states on sleep-pain disorders (Alberto Herrero Babiloni et al., 2020; Littlewood et al., 2019; Short et al., 2020; Whibley et al., 2019). Indeed, mood disorders can also delay recovery, return to work, decrease the patient's quality of life, and increase the likelihood of developing chronic pain (Hermesdorf et al., 2016; Kehlet et al., 2006; McGreevy et al., 2011; Mundal et al., 2014; Warren et al., 2016) (**Figure 2**). For instance, a longitudinal study (n=1095) observed that sleep difficulties after fracture were related to

emotional well-being rather than functional result, which emphasizes the complexity of mood, sleep and pain associations (Shulman et al., 2015). Therefore, it is important to consider mood disorders as well in clinical practice, as they can complicate both pain and sleep outcomes in bone fracture patients (Clay et al., 2010; Shi et al., 2014; Shulman et al., 2015; Starr et al., 2004; Williamson et al., 2009).

Important management considerations

The current management options for pain after a bone fracture are mainly based on pharmacotherapy, namely opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Trasolini et al., 2018). In spite of their effectiveness in reducing acute pain, opioids are associated with possible negative outcomes and side effects such as constipation, sedation, dizziness, nausea, vomiting, physical dependence, tolerance, misuse, respiratory depression and fatal overdose (Benyamin et al., 2008; Vowles et al., 2015). Moreover, the use of opioids in chronic non-cancer is controversial, as they do not seem to be clearly superior to other analgesic medications in the long-term (Chang et al., 2015; Chou et al., 2015; Pergolizzi et al., 2020; Vowles et al., 2015; Wiznia et al., 2018). In fact, opioids can cause a paradoxical phenomenon called opioid-induced hyperalgesia, where patients feel increased pain rather than analgesia with opioid intake due to changes in the CNS and somatosensory system (Edwards et al., 2016; Fletcher et Martinez, 2014). Importantly, the use of opioids has been associated with disrupted sleep continuity, sleep architecture and with an aggravation of sleep apnea (especially CSA) (Cao et Javaheri, 2018; Filiatrault et al., 2016; Marshansky et al., 2018; Van Ryswyk et Antic, 2016). Increased risk of side effects can occur if opioids are combined with insomnia medications such as benzodiazepines, hypnotics, or gabapentinoids (Gressler et al., 2018; Koffel et al., 2020; Marshansky et al., 2018; Piovezan et al., 2017). Due to their CNS sedative effects, opioids can also cause dizziness and increase significantly the risk of falls in elderly people (Miller et al., 2011; Soderberg et al., 2013). This was supported by a large study where data from 67,929 patients was analyzed, which showed that patients who had filled an opioid prescription within 2 weeks before injury were 2.4 times (1.9-3.0) more likely to have suffered a fall rather than an injury via another mechanism, after controlling for confounders. Although the use of opioids can be adequate in many cases (Dowell et al., 2016; Gilles J. Lavigne et al., 2020), their use should be carefully monitored in orthopedic

patients suffering from either acute or chronic pain. Future research should help to identify patients more at risk of developing opioid side effects in order to better tailor treatment strategies. Moreover, caution is also required when using NSAIDs, as it appears that they can aggravate fractures outcome by delaying healing and increasing bleeding events and infections (George et al., 2020; Glassou et al., 2019). Thus, their use may not be recommended in all types of fractures. Other treatment alternatives including non-pharmacological options (e.g., physical therapy and thermal modalities, complementary and alternative medicine, relaxation, etc.) should also be considered in these patients (Beaussier et al., 2016; Carpenter et al., 2017; Szeverenyi et al., 2018; Wren et al., 2019).

Additionally, caution is warranted when prescribing systemic corticosteroids for inflammatory processes, especially in the long-term. Even though evidence is not clear, the use of systemic corticosteroids has been frequently associated with agitation and sleep difficulties (Clarke et al., 2013; Curtis et al., 2006; Lozada et al., 1984; Rosen et al., 2015). Moreover, using corticoids in a prolonged manner is associated with significant weight gain (Buchman, 2001). Considering that obesity is a well-known risk factor for insomnia and OSA (G. J. Lavigne et al., 2020), using corticosteroids could be detrimental in patients with pain and comorbid OSA. These risks, however, are limited when used topically or locally. Indeed, nasal corticosteroids are used to treat OSA (Lorenzi-Filho et al., 2017).

Orthopedic surgeons can also play an important role in detecting sleep disturbances throughout the fracture recovery period. The follow-up visits required for the fracture healing process can range from one week to several months after trauma. Thereby, orthopedic surgeons are in an advantageous position to screen for sleep disorders even though their diagnosis and treatment go beyond the frame of an orthopedic evaluation. Some suggestions of their possible contributions are depicted in **Figure 3**. For instance, they can ask basic and simple questions related to sleep quality (**Table 3**) and if a sleep disorder is suspected at the moment or following the trauma, an adequate referral to the sleep physician should be pursued. Simple questioning about sleep patterns, habits, snoring, or witnessed apnea episodes in the clinical interview and the recognition of well-known risk factors (A. Herrero Babiloni, G. Beetz, et al., 2020; LeBlanc et al., 2009; Singareddy et al., 2012; Veasey et Rosen, 2019), could be of great value to identify

underlying sleep disorders as it is suggested in **Figure 4**. Questionnaires such as the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989) and the insomnia severity index (ISI) (Morin, Belleville, et al., 2011) to detect poor sleep quality and insomnia, or the stop-bang (Chung et al., 2016), NoSA score (Marti-Soler et al., 2016), or Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) to identify sleep apnea are valuable and simple validated screening tools that could be used.

Furthermore, it can be valuable for the orthopedic surgeon to be aware of the most common treatment options to manage sleep disorders, in order to participate adequately in patient care following an interdisciplinary and holistic approach. Pharmacological and non-pharmacological options that can contribute to the management of both pain and sleep disorder while avoiding their aggravation should be prioritized. Dual target medications, avoidance of opioids and benzodiazepines, and hybrid cognitive behavioral therapy can be interesting options for managing pain and comorbid insomnia. Exercise therapy, complementary and alternative medicine strategies such as acupuncture, meditation or relaxation techniques can further benefit improvements in sleep and pain, despite not being supported by strong evidence (GJ, Under review). While continuous CPAP and oral appliances are the main options to manage OSA (Lorenzi-Filho et al., 2017), the identification of different endotypes (i.e., subtypes of disease) in OSA and insomnia can help in better tailoring treatment strategies. For example, if insomnia, OSA with predominant high arousal threshold endotype, anxiety and pain are present, short-term trazodone can be considered as a good option (AbdelFattah et al., 2019; Everitt et al., 2018; Gilles J. Lavigne et al., 2020; Smales et al., 2015). Indeed, personalized medicine within a holistic approach conducted by an interdisciplinary team currently appears to be the most appropriate avenue for a better and more refined patient care.

Moreover, although their clinical use is still premature, accumulating evidence supports the potential use of non-invasive brain stimulation techniques in treating chronic pain conditions and sleep disturbances, mainly by modifying cortical excitability and stimulating directly and indirectly different brain networks. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating chronic pain is well documented (Herrero Babiloni, Guay, et al., 2018; Jodoin et al., 2018; Lefaucheur et al., 2020), and there are recent reports of rTMS improving sleep quality among patients with insomnia and other neurological conditions (Herrero Babiloni A, In press), and OSA

in a minor way (Herrero Babiloni, De Beaumont, et al., 2018). Importantly, rTMS could also be used to reduce the risks of transitioning from acute to chronic pain, by reducing neuroinflammation through direct stimulation of pain inhibitory structures in acute pain populations, such as traumatic injured patients (Jodoin et al., 2018). Indeed, rTMS could decrease neuroinflammation by reducing hyperactive glial cells, controlling excitatory states observed in central sensitization, and restoring the GABAergic modulator system and the blood brain barrier permeability to a normal state. Moreover, rTMS could also influence the inflammatory cascade by increasing the levels of anti-inflammatory cytokines (Jodoin et al., 2018). Thus, this technique has the potential to become highly relevant in the orthopedic field to manage pain patients with or without comorbid sleep disorders. Other non-invasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct current electric stimulation (tDCS) and transcranial alternating current stimulation (tACS), have also shown beneficial effects in managing pain (Arendsen et al., 2018; David et al., 2018; Hohn et al., 2019; Lefaucheur et al., 2017). However, evidence supporting their use in sleep disorders is more limited (but promising) (Frase et al., 2019; Wang et al., 2020).

Finally, the orthopedic doctor could contribute to the treatment and prevention of sleep disturbances by giving basic advice and providing sleep hygiene (**Table 4**). The latter may include but is not limited to the use of an adequate mattress, an appropriate sleep position to avoid pain and improve sleep, development of an adequate sleep routine and sleep environment, reduce consumption of caffeine and alcohol (they can aggravate pain and reduce sleep quality), exercise during the day, etc. (Irish et al., 2015; Trauer et al., 2015). Sleep hygiene advice should not be underestimated in patients with fractures, as it is a simple manner of possibly improving surgical pain and recovery outcomes while increasing patient's global health.

Conclusion

Sleep disorders can have several implications in the patients with fractures by increasing mortality, risk of fracture and poor outcomes such as chronic pain and delayed recovery. Additionally, sleep disturbances could increase bone vulnerability, which would further impair sleep in this population. It is important for orthopedic doctors to be aware of poor sleep and sleep medications' clinical implications, as they can be highly valuable in screening sleep disorders.

Future research focused on sleep and pain mechanisms following a fracture in the acute phase is essential to minimize the risk of transitioning to chronic pain states. Novel management strategies aiming to target simultaneously sleep and pain mechanisms after a fracture should be explored in order to obtain a successful recovery.

Tables

Tableau 1. – Main recommendations from the Canadian Sleep Society for assessing fitness to drive in noncommercial drivers, adapted from Ayas and colleagues, 2014

1	Severity of OSA alone is not a reliable predictor of collision risk and, therefore, should not be used in isolation to assess fitness to drive
2	The severity of sleep apnea should be considered in the context of other factors to assess fitness to drive
3	The decision to restrict driving is ultimately made by the motor vehicle licensing authority; however, they should consider the information and recommendations provided by the sleep medicine physician and should follow provincial guidelines
4	For patients prescribed CPAP therapy, objective CPAP compliance should be documented. Efficacy should also be documented in terms of reversing the symptoms and improvement in sleep apnea based on physiological monitoring
5	For patients treated with surgery or an oral appliance, verification of adequate sleep apnea treatment should be obtained
6	A driver diagnosed with OSA may be recertified as fit to drive based on assessment of symptoms and demonstrating compliance with treatment, aligned with the provincial driver's license renewal period

**Assessment of fitness to drive should be more stringent for patients operating commercial vehicles.*

*** For more details in regards recommendations from the Canadian Sleep Society, refer to article from Ayas and al., 2014 (Ayas et al., 2014).*

Tableau 2. – Proposed risks factors for chronic pain following surgery, adapted from Glare and al.
2019

Demographics and lifestyle

Younger adults
Women
Single or living alone
Less educated
Unemployed
Seeking compensation
Obesity
Smoking

Genetic (few data)

Candidate gene mutations associated with increased pain (e.g.: COMT, OPRM1 and GCH1)

Clinical

Surgical factors (e.g.: nerve injury, longer surgery, etc.)
Analgesic regimen, surgical complications and re-opening
Previous and additional medical comorbidities
Previous disability or pain interferences

Psychological

Greater fear or anxiety
Depression
Pain catastrophizing
Other psychological issues (vulnerability factors)

Preoperative pain (area of operation or elsewhere)

Postoperative pain (intensity and more than 5 days)

Tableau 3. – Suggested simple questions that orthopedic surgeon can ask to screen for sleep disorders among patients with fractures

1 Do you have any sleep problems or difficulties that were present before the fracture?

2 Do you feel any sleep problems or difficulties of any kind since the fracture? If yes, it is possible to complete sleep validated questionnaires in order to have a better view of the situation.

3 During follow-up visit of patients with fracture:
Do you feel any sleep problems or difficulties related or not to the fracture and if yes, do you feel they are increasing or decreasing with time?

*** These questions can help the clinician to screen rapidly if sleep problems or difficulties are present at the moment or following the fracture, but further investigations need to be done if sleep problems are suspected.*

Tableau 4. – Main recommendations for a good sleep hygiene

Use of an adequate mattress

Appropriate sleep position in context of fracture

Adequate sleep routine (regular sleep timing, decrease time in bed not sleeping, use the bedroom only for sleep, etc.)

Adequate sleep environment (minimal lights, quiet room, etc.)

Avoid sleeping in bed with animals since they move

Leave bed if sleep cannot be resumed

Reduce consumptions of caffeine and alcohol especially close to bedtime

Daily exercise, generally avoiding strenuous workouts close to bedtime

Relaxing activities and avoidance of electronic devices before bedtime

Avoid napping more than 30 minutes

Figures

Figure 2. – Possible impact of sleep disturbances in patients with fractures

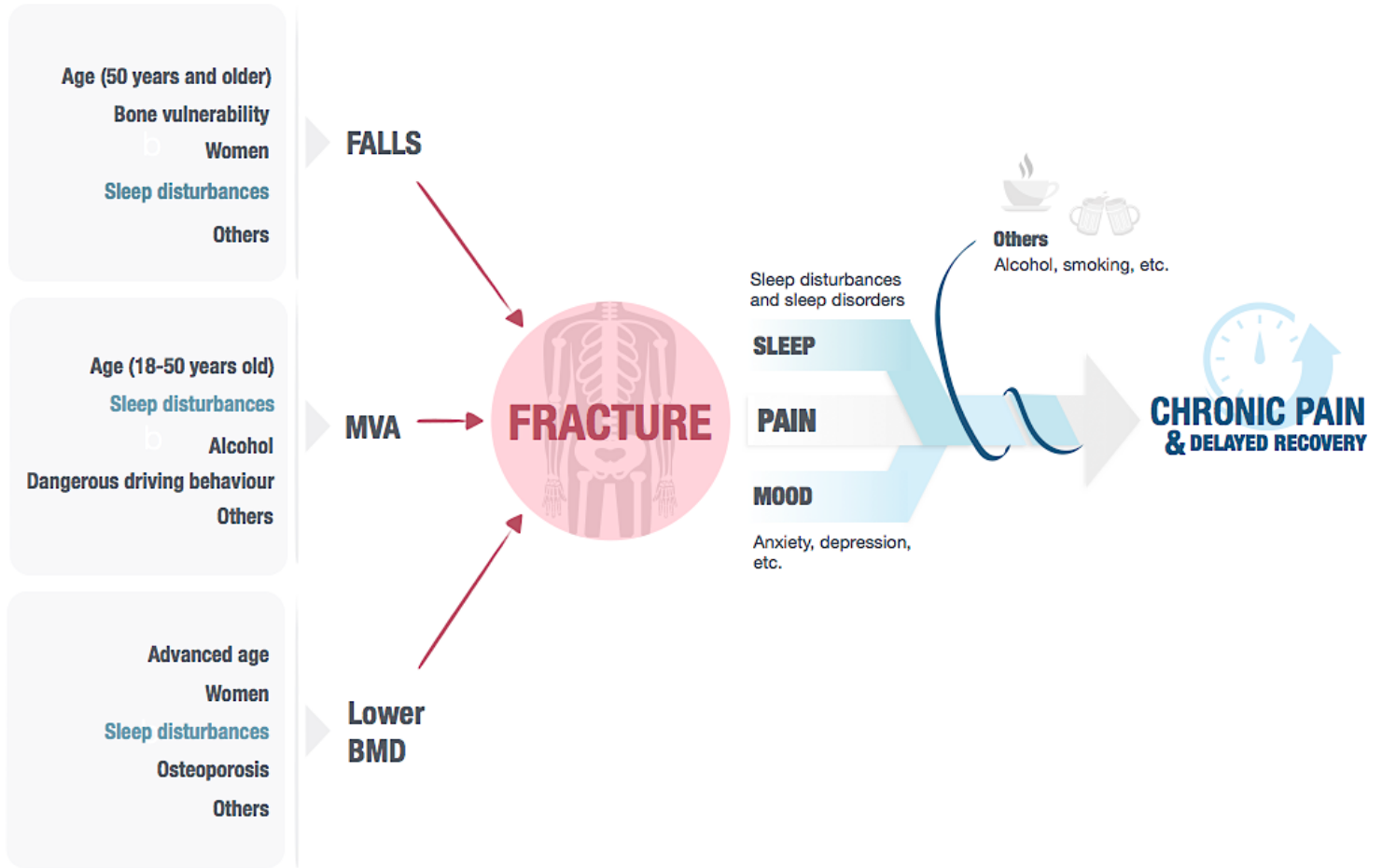


Figure 3. – Suggested role of the orthopedic surgeon in reducing the impact of sleep disturbances in patients with fractures

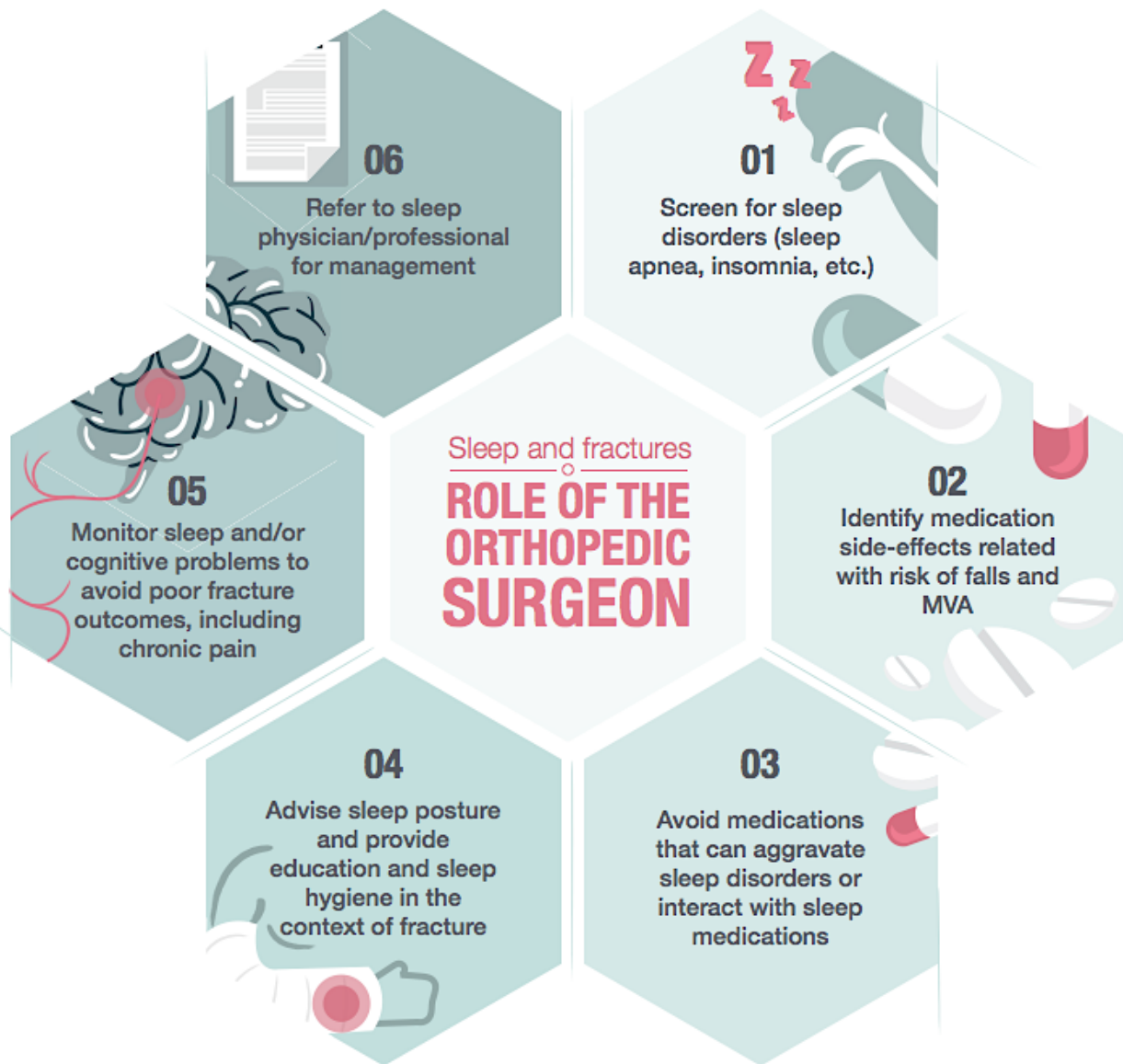
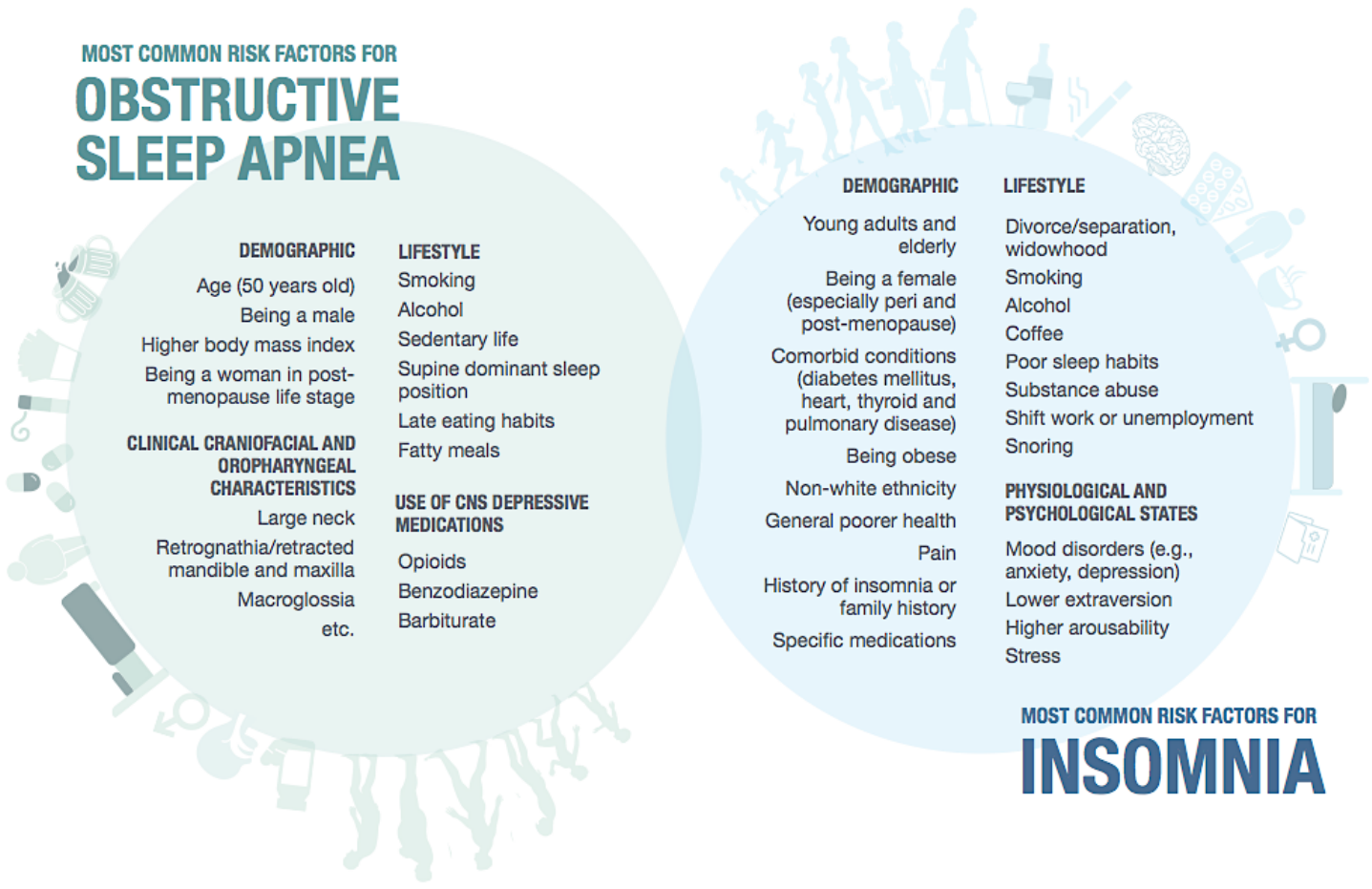


Figure 4. – Most common risk factors for obstructive sleep apnea and insomnia.



Chapitre 5 – Discussion

Rappel des objectifs et synthèse des résultats

Ce mémoire avait pour objectif de mettre en lumière l'importance clinique de perturbations du sommeil chez une population orthopédique avec fractures. Ainsi, ce mémoire comporte deux volets. Un projet de recherche clinique en lien avec cette question fut tout d'abord présenté au chapitre 1 et 2 comprenant l'introduction et la méthodologie du projet en question. Le projet présenté avait pour objectif l'étude du sommeil en phase aiguë post-trauma d'une population avec une fracture en comparaison avec des sujets sains. Le chapitre 3 où des résultats cliniques auraient normalement été présentés ne put être complété dû au contexte actuel de la pandémie au COVID-19. Pour cette raison, une revue narrative fut présentée en lien avec ce projet de recherche. Cette discussion portera ainsi sur ce deuxième volet du mémoire dans le but d'élaborer une réflexion approfondie quant aux résultats théoriques présentés dans l'article.

Plus précisément, cet article se voulait donc une revue narrative : 1) des concepts théoriques et des études, à ce jour, dédiés à l'investigation de l'impact des troubles du sommeil et des symptômes associés sur le risque de chutes et d'accidents pouvant mener à une fracture; 2) du rôle du sommeil dans le rétablissement du patient post-trauma; 3) de souligner le rôle clé du sommeil en contexte de fracture afin de sensibiliser tant les patients que les chirurgiens orthopédistes à ce sujet; 4) de proposer des avenues thérapeutiques ciblées et 5) de présenter des outils clés dans la prise en charge du patient. Ainsi, ce mémoire comprend un article sous forme de revue narrative recoupant ces objectifs. Les principaux résultats seront tout d'abord résumés, puis des pistes futures de recherche seront abordées en lien avec ceux-ci.

Les troubles du sommeil comme facteur de risque de fractures

Une vaste littérature est, à ce jour, dédiée à l'étude des facteurs de risque pouvant mener à une fracture, avec pour causes principales les chutes chez les personnes âgées de 50 ans et plus (Rubenstein, 2006; Tinetti et al., 1988; Tromp et al., 2001) et les accidents de la route chez les adultes de 18 à 49 ans (Farr et al., 2017). De ces facteurs, les troubles du sommeil, telles l'insomnie

et l'AOS, ainsi que leurs symptômes associés (ex. : fatigue excessive durant le jour, somnolence au volant), augmentent significativement le risque de chutes et d'accidents de la route. Ceux-ci mènent malencontreusement pour une grande proportion à un trauma orthopédique, dont les fractures (Morin et al., 2020; Tregear et al., 2010). De plus, la prise d'hypnotiques et de médicaments pour traiter l'insomnie ou l'AOS engendre un risque supplémentaire de subir une fracture, considérant leurs effets secondaires (Nevriana et al., 2017; Treves et al., 2018; Yang et al., 2018). Ainsi, l'impact des troubles du sommeil à priori menant à un plus grand risque de fractures est largement documenté. Puis, de plus amples évidences se penchent sur une relation étroite entre le sommeil et le métabolisme osseux, laquelle semble en partie régulée par des processus circadiens (Swanson et al., 2018). L'implication de gènes et de protéines à propension circadienne exprimés au niveau des tissus osseux suggère que des altérations du cycle circadien du sommeil puissent avoir un impact direct sur la santé osseuse (Swanson et al., 2018; Swanson, Kohrt, et al., 2019), menant ultérieurement à une vulnérabilité accrue de subir des fractures.

Le sommeil comme élément clé du rétablissement du patient

Cette revue narrative de la littérature a également permis d'objectiver la prévalence et l'impact des troubles du sommeil suivant une fracture. Il a été observé que la prévalence des troubles du sommeil suivant une fracture s'avère catastrophiquement élevée durant les premiers mois post-trauma, dont une proportion considérable de ces troubles persiste au-delà de la période attendue de guérison normale du trauma (Shulman et al., 2015; Swann et al., 2018). Par ailleurs, il est bien établi que le sommeil et la douleur, cette dernière étant la plainte principale rapportée chez les patients avec fracture (Albrecht et al., 2013; Todd et al., 2007), soient inter-reliés, et ce, au sein de diverses populations atteintes de douleur chronique (Finan et al., 2013; A. Herrero Babiloni, B. P. De Koninck, et al., 2020; Lavigne et Sessle, 2016). Cette association complexe et bidirectionnelle entre la douleur et le sommeil semble également présente en contexte aigu (Lavigne et Sessle, 2016; Swann et al., 2018), soit suite à une fracture. Cela peut s'expliquer en partie dû aux perturbations (p.ex. : immobilisation de la fracture, position inconfortable de sommeil) que peut engendrer la fracture en soi et compte tenu de l'impact du traitement chirurgical sur la douleur, mais également en raison de l'augmentation des niveaux de douleur engendrée par une mauvaise qualité de sommeil. Des études futures serviront à évaluer le rôle des troubles du sommeil dans

la chronicisation de la douleur chez les patients avec fracture. Plusieurs mécanismes sous-tendant l'interaction entre les troubles du sommeil et la douleur chronique ont été soulevés, incluant des phénomènes inflammatoires, de NI et de modulation endogène de la douleur (EPM) (Christensen et al., 2019; Alberto Herrero Babiloni et al., 2020; Seminowicz et al., 2019; Whibley et al., 2019).

En somme, la récupération d'un patient suivant une fracture repose sur une multitude de facteurs, caractérisée par une interaction complexe entre le sommeil, la douleur et le métabolisme osseux. Tel que brièvement présenté au sein de cette revue narrative, une récupération optimale du patient relève également de facteurs émotionnels et psychologiques, en étroite relation avec le sommeil et la douleur (Alberto Herrero Babiloni et al., 2020; Littlewood et al., 2019; Short et al., 2020; Whibley et al., 2019). Une prise en charge complète du patient inclut ainsi non seulement le suivi des aspects orthopédiques et physiques de la fracture, mais également un suivi étroit de la qualité du sommeil et des aspects psychosociaux du patient.

Directions futures

Une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents au sommeil et le métabolisme osseux

Malgré une compréhension de plus en plus détaillée de l'influence des processus circadiens sur le métabolisme osseux, davantage d'études sont nécessaires concernant l'identification des gènes et des protéines de l'horloge circadienne retrouvés au niveau des cellules osseuses, mais également à leurs fonctions respectives chez l'humain. Plus particulièrement, l'étude de l'impact du sommeil sur le rétablissement osseux en contexte de fracture serait pertinente. Cette approche permettrait d'illustrer si la présence de troubles du sommeil, incluant notamment l'insomnie et l'apnée du sommeil, ainsi qu'en contexte d'altérations du cycle circadien (ex. : travail de nuit), peut exercer une influence directe ou indirecte sur l'intégrité de la consolidation (mal-union, non-union, etc.) de la fracture ou sur toutes autres complications orthopédiques à long terme. Des données préliminaires récentes ont d'ailleurs illustré cette relation à l'aide d'un modèle de fracture chez le rat (Xu et al., 2019). Une semaine suivant l'intervention chirurgicale (fixation interne de la fracture), les sujets subissaient un protocole de privation de sommeil de 18

heures par jour pendant trois semaines. Ce groupe présentait une guérison osseuse retardée, comparativement à un groupe contrôle avec la même fracture, mais bénéficiant d'un sommeil normal. Plus spécifiquement, le groupe avec privation de sommeil présentait un retard d'union et une reconstruction inadéquate de l'os. Les auteurs ont également observé une augmentation de la concentration sanguine de facteurs inflammatoires, tels IL-1 β et TNF- α , suite au protocole de privation de sommeil (Xu et al., 2019). Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que la privation de sommeil puisse contribuer à des niveaux inflammatoires systémiques supérieurs, affectant par conséquent la formation osseuse et la présence d'ostéoporose (Xu et al., 2019). Une seconde étude utilisant quant à elle un modèle animal d'un rat avec fracture du fémur, traitée par un fixateur externe, et impliquant un «knock-in» du gène *Period2::Luciferase*, a permis l'observation par bioluminescence de l'activité circadienne endogène des tissus osseux suite à une fracture (Kunimoto et al., 2016). *Per 2* est un gène impliqué dans la régulation des cycles circadiens et ce dernier influence diverses fonctions périphériques, dont le métabolisme osseux (Kunimoto et al., 2016). L'observation d'une augmentation des niveaux de bioluminescence au site fracturé et en périphérie du site de fixation jusqu'à 14 jours post-chirurgie suggère une implication de l'horloge circadienne dans la régulation des mécanismes d'ossification suite à une fracture (Kunimoto et al., 2016). Bien qu'intéressants, ces résultats restent toutefois à être confirmés au sein d'études cliniques auprès de patients présentant à la fois une fracture et des troubles du sommeil, afin d'évaluer l'influence des modifications de l'horloge circadienne endogène engendrées par la blessure sur la guérison osseuse. Tel qu'utilisée afin d'évaluer le risque de fractures, l'utilisation de biomarqueurs BTM pourrait également être considérée afin de suivre étroitement la guérison osseuse post-fracture lors de la présence de troubles du sommeil. Les changements normaux des concentrations de BTM observés suivant une fracture ont par ailleurs été préalablement documentés (Hojsager et al., 2019), permettant ainsi une possible comparaison de ces résultats à une cohorte de patients avec une fracture et des troubles de sommeil. Finalement, afin de compléter ce portrait de la situation, l'étude épigénétique de ces phénomènes pourrait apporter un éclairage nouveau sur l'influence du sommeil sur ces gènes et protéines à propension circadienne retrouvés au niveau des tissus osseux.

Ajout de mesures objectives et subjectives afin de caractériser les troubles du sommeil

Jusqu'à maintenant, l'incidence des troubles du sommeil suivant une fracture a été caractérisée à l'aide de mesures subjectives autorapportées (Shulman et al., 2015; Swann et al., 2018). Afin de compléter ce portrait, l'ajout de mesures objectives recueillies par la PSG ou l'actigraphie à l'aide d'une montre installée au côté opposé à la fracture permettrait de documenter quelles composantes associées au sommeil sont les plus affectées par la fracture et la douleur qui en découle (ex. : temps nécessaire pour s'endormir, qualité du sommeil, durée du sommeil, éveil durant la nuit). Une caractérisation détaillée des troubles du sommeil guidera le clinicien vers un choix de traitement et d'interventions ciblés en fonction de chaque patient afin d'optimiser la qualité du sommeil et, par le fait même, la récupération du patient.

De plus, l'investigation de plus amples facteurs pouvant interférer avec la récupération du patient en contexte de fracture serait également intéressante. Entre autres, l'évaluation de l'impact des aspects psychosociaux (anxiété, dépression, isolement, perte d'autonomie, etc.), du traitement choisi (chirurgical vs conservateur) et des éléments chirurgicaux (délai entre le trauma et la chirurgie, type d'anesthésie, temps de chirurgie, etc.) sur l'incidence des troubles du sommeil en contexte de fracture serait pertinent, compte tenu de leur influence respective sur le sommeil, la douleur et le rétablissement du patient (Clay et al., 2010; Glare et al., 2019; Shi et al., 2014; Shulman et al., 2015; Starr et al., 2004; Williamson et al., 2009).

Investigation des conséquences cliniques à long terme de la concomitance de troubles du sommeil et de douleur en contexte de fractures

Cette revue narrative a souligné que le sommeil et la douleur sont étroitement associés et peuvent interférer avec le rétablissement du patient suivant une fracture (Gan, 2017; Lavigne et Sessle, 2016; Swann et al., 2018). Une douleur qui persiste au-delà du rétablissement normal du patient et la présence de troubles du sommeil peuvent contribuer à la chronicisation de la douleur via entre autres l'implication de mécanismes de NI, ce qui pourrait avoir un effet délétère sur la santé globale du patient. Plus récemment, il a été documenté qu'une douleur chronique serait associée à l'altération de certaines fonctions neurocognitives, telles que la mémoire, l'attention,

la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives (Higgins et al., 2018). Plus encore, la douleur chronique présente à un âge avancé serait en étroite relation avec le développement de certaines maladies neurodégénératives (ex. : Alzheimer, Parkinson). Bien que plutôt spéculatif, le partage de mécanismes physiopathologiques communs entre la douleur chronique et ces maladies neurodégénératives pourrait appuyer cette relation (Cao et al., 2019; Thompson et al., 2017). Entre autres, un déséquilibre des systèmes noradrénergiques du locus coeruleus et la présence de NI suivant l'activation pro-inflammatoire de la microglie au sein des aires du cerveau impliquées dans la douleur et la cognition pourraient influencer tant la douleur chronique que la maladie d'Alzheimer (Cao et al., 2019). De manière similaire, les troubles du sommeil, comprenant un manque de sommeil chronique, l'insomnie ou encore l'AOS, sont également associés à un risque accru de déclin cognitif et neurologique précoce, pouvant mener à certaines formes de démence, dont la maladie d'Alzheimer (Heyde et al., 2018; Mander et al., 2017; Pase et al., 2017). Il a notamment été proposé que les mécanismes neuroinflammatoires présents en douleur chronique sont des éléments centraux à la relation entre les troubles du sommeil, le déclin cognitif précoce et la maladie d'Alzheimer (Pak et al., 2020). Il serait pertinent d'investiguer si les patients orthopédiques souffrant de douleur chronique et de troubles du sommeil présentent une vulnérabilité accrue au développement de maladies neurodégénératives et de vieillissement cérébral précoce, tout particulièrement considérant la présence de mécanismes telle la NI (Mander et al., 2017; Pak et al., 2020; Pase et al., 2017).

Investigation de la relation entre la sévérité du trauma et les troubles du sommeil

L'étude de l'incidence des troubles du sommeil en fonction du type de fracture et de la sévérité du trauma permettrait de cibler les patients à risque de développer ces troubles et des niveaux de douleur accrue. Une étude s'est penchée sur l'influence de la sévérité du trauma mesurée par l'index *Injury Severity Score* (ISS) sur la qualité du sommeil (Swann et al., 2018). Les résultats révèlent que les patients avec une fracture isolée présentaient autant de troubles du sommeil que les patients avec un polytrauma, suggérant que même en contexte d'accident moins sévère (une seule fracture), la qualité du sommeil du patient peut être affectée (Swann et al., 2018). En ce sens, il serait intéressant d'investiguer l'impact du sommeil chez des patients avec, par

exemple, une fracture isolée et un traumatisme craniocérébral léger (TCCL), compte tenu de la forte prévalence de ces deux blessures. En effet, il a été estimé qu'un peu plus de 20% des patients avec fracture isolée présentent également une blessure à la tête (Jodoin et al., 2016). Ceci est d'autant plus pertinent considérant que le TCC même léger puisse, à lui seul, avoir un certain impact sur la qualité du sommeil et le niveau d'éveil d'un individu (Wickwire et al., 2016). À cet effet, les symptômes associés à l'insomnie, la fatigue et la somnolence sont normalement les troubles les plus communs à la suite d'un TCCL. Il est également possible d'observer un dérèglement des cycles circadiens caractérisé par des latences prolongées, une fragmentation du sommeil ou encore des perturbations du cycle éveil-sommeil, qui peuvent persister dans le temps, même plusieurs années suivant le TCCL (Lavigne et al., 2015; Wickwire et al., 2016). Les symptômes découlant de cette blessure cérébrale peuvent alors constituer un enjeu supplémentaire lorsqu'il y a également présence d'une fracture. Il serait donc grandement pertinent d'élucider l'impact non seulement de la concomitance d'une fracture et d'un TCCL sur l'incidence des troubles du sommeil, mais inversement, à savoir quelle est la portée de problèmes liés au sommeil chez cette cohorte de patients.

Bienfaits d'une prise en charge étroite des patients post-fracture et de suivis longitudinaux

Ce mémoire met également l'accent sur l'importance d'une prise en charge du patient dans son ensemble, prenant en compte non seulement les aspects de guérison osseuse, mais également en ce qui a trait à la qualité du sommeil et les aspects psychosociaux (ex. : anxiété, dépression, perte d'autonomie) (Clay et al., 2010; Jodoin et al., 2017; Shulman et al., 2015; Williamson et al., 2009). Un patient souffrant d'une fracture, à laquelle peuvent s'ajouter des troubles du sommeil, bénéficie grandement d'un soutien étroit et personnalisé en fonction de ses besoins. Une approche interdisciplinaire regroupant divers professionnels de la santé permet d'assurer un traitement ciblé et complet à cet égard. En effet, l'implication des physiothérapeutes, lesquels font partie intégrante du suivi des patients post-fracture, permet l'amélioration des fonctions motrices (Bruder et al., 2011; Bruder et al., 2017), tandis qu'un suivi psychologique et/ou neuropsychologique permet, au besoin, d'aborder certaines difficultés émotionnelles et/ou cognitives. De même, la présence de troubles du sommeil doit être adressée

par un professionnel de ce domaine afin de prendre en charge ceux-ci rapidement et y limiter les impacts sur le rétablissement du patient. À cet effet, un suivi longitudinal du patient en post-fracture permet non seulement d'observer l'évolution de la qualité du sommeil dès la survenue du trauma jusqu'à la récupération complète de la fracture, mais aussi d'observer si les troubles du sommeil persistent bel et bien au-delà du rétablissement normal ou s'estompent avec la guérison du patient.

De plus, tel que proposé dans ce mémoire, certaines avenues thérapeutiques peuvent cibler à la fois les troubles du sommeil et la douleur post-fracture, tel que l'utilisation d'agents pharmacologiques à double action, l'implémentation de protocoles de stimulation transcrânienne (Jodoin et al., 2018) ou encore des approches alternatives telles que la méditation, l'acupuncture et l'exercice physique, seules ou en combinaison avec d'autres traitements (GJ, Under review). À cet égard, l'implémentation de programmes axés sur l'exercice physique suivant une fracture pourrait s'avérer fort utile non seulement en ce qui a trait à la récupération fonctionnelle de la blessure (Bruder et al., 2011), mais également pour le traitement des troubles du sommeil. Une vaste littérature adresse d'ailleurs les bienfaits que peut apporter l'exercice physique sur la qualité du sommeil. Brièvement, une revue systématique incluant 6 études randomisées appuie l'amélioration de la qualité globale du sommeil chez des individus de 40 ans et plus présentant préalablement divers troubles du sommeil (ex. : insomnie, mauvaise qualité de sommeil) suite à leur participation à un programme d'activités physiques de type aérobie ou en résistance (Yang et al., 2012). Une seconde étude conclut également que la participation à un programme d'exercice physique sur une base régulière permet d'améliorer la durée du sommeil, ainsi que l'efficacité et la qualité de ce dernier (Kredlow et al., 2015). De plus, l'activité physique permet non seulement d'améliorer la santé osseuse et de diminuer le risque de chutes et de fractures (Daly, 2017), mais elle peut aussi grandement contribuer à réduire les niveaux de douleur. En effet, l'activité physique, incluant le conditionnement aérobie, ainsi que l'amélioration des capacités de force, de flexibilité et d'amplitude du mouvement, soulage la douleur et les symptômes qui y sont associés (Ambrose et Golightly, 2015). Ainsi, le développement de programmes structurés d'exercices physiques en fonction des besoins du patient, du type de fracture et de la période d'immobilisation s'avère une option complémentaire

aux traitements pharmacologiques employés dans le traitement de la douleur et des troubles du sommeil. De cette manière, il est possible d'améliorer l'état fonctionnel du patient et son retour aux activités quotidiennes, réduire les difficultés encourues en lien avec le sommeil et possiblement prévenir le développement de douleur chronique.

De surcroît, tel que discuté dans l'article présenté, le rôle de l'orthopédiste dans la prise en charge des troubles du sommeil en contexte de fractures repose sur la sensibilisation concernant une hygiène de sommeil adéquate. Des programmes éducatifs dédiés aux patients avec fracture et troubles du sommeil, avec pour objectif d'informer ceux-ci quant aux bienfaits que peut apporter le sommeil en contexte de blessures orthopédiques, leur permettrait de mieux comprendre l'importance d'une bonne qualité de sommeil sur la récupération post-fracture. De même, il serait important d'intégrer à ces programmes une gamme d'outils et de ressources mis à leur disposition advenant qu'ils soient incommodés par ces troubles. En effet, il peut s'agir de rediriger le patient vers des cliniques spécialisées en sommeil, des ressources informatiques offrant des conseils et outils applicables à la maison, ou toute autre ressource lui permettant d'intégrer certaines initiatives à son propre rétablissement et d'être outillé afin de se diriger vers les professionnels de la santé au besoin. Ce type de programmes peut se faire sous différentes modalités, qu'il s'agisse de brochures informatives remises au patient lors du trauma, de capsules web accessibles via le site de l'hôpital, de courtes formations offertes lors des suivis cliniques, ou autres modalités de communication.

Application de l'intelligence artificielle au domaine orthopédique

L'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) dans la sphère orthopédique a connu un essor fulgurant au cours des dernières années, ouvrant les portes à une dimension supplémentaire dans la prévention et le traitement des blessures orthopédiques. Quelques avancées en orthopédie s'illustrent par l'utilisation de robot lors de chirurgies afin d'assister le chirurgien dans la procédure en question ou encore, par l'utilisation d'algorithmes et de programmes informatiques afin d'évaluer et classer plus spécifiquement les fractures à partir de radiographies (Gordon, 2018). De même, l'utilisation de l'IA et d'algorithmes permet également, par l'analyse de multiples paramètres retrouvés au sein de bases de données exhaustives, la catégorisation de

groupes de patients à risque d'ostéoporose et de fractures (Cruz et al., 2018). Ces applications novatrices se dévoilent possiblement comme un atout fort séduisant afin de prédire quels patients présentant des troubles du sommeil sont à risque de fractures. Pareillement, l'IA est utilisée afin de prédire les impacts cliniques à court terme suivant une fracture selon le traitement employé ou encore les caractéristiques du patient (Bayliss et Jones, 2019; Merrill et al., 2019). Il est donc plausible que ces outils informatiques et statistiques puissent s'étendre à l'évaluation de l'influence d'une mauvaise qualité de sommeil sur la récupération de la fracture (ex. : guérison osseuse, déficits fonctionnels, qualité de vie) et inversement, à savoir si la douleur post-fracture peut prédire la qualité du sommeil du patient tant en phases aiguë que chronique (Lotsch et Utsch, 2018). L'IA en orthopédie, et plus précisément en contexte de fractures, pourrait jouer un rôle crucial dans le futur non seulement afin de prédire les patients à risque de complications, mais également afin de personnaliser la prise en charge de chaque patient en fonction des caractéristiques qui leur sont propres (ex. : présence de troubles du sommeil suivant une fracture, douleur chronique, etc.).

Limitations et forces

Cette revue narrative de la littérature se veut un abrégé des mécanismes et éléments importants impliqués dans la relation entre le sommeil et les traumatismes orthopédiques de type fracture. Quoique détaillés, certains concepts ne sont que brièvement abordés et de plus amples renseignements sont disponibles lors de la consultation des références bibliographiques qui y sont rattachées. Toutefois, cette revue de littérature offre une première réflexion quant à l'importance du sommeil chez des patients avec fracture et pourrait permettre de susciter de plus amples investigations à ce sujet. Plusieurs éléments clés furent abordés et une perspective interdisciplinaire en fait l'une des grandes forces de l'article en question. Allant au-delà de la présentation des mécanismes physiologiques du sommeil et de la fracture, plusieurs avenues potentielles d'interventions thérapeutiques sont aussi proposées. Enfin, l'apport appréciable de cet article au domaine de l'orthopédie se reflète au travers les divers conseils et mise en garde soulevés afin d'outiller les cliniciens dans leur pratique.

Chapitre 6 – Conclusion

Ce mémoire avait pour objectif principal d'explorer l'implication du sommeil chez une population orthopédique avec fractures, notamment en ce qui a trait au rôle que joue le sommeil comme élément médiateur au risque de fractures et à la récupération du patient post-trauma. L'étude clinique voulant répondre à cette question n'a malheureusement pu être réalisée. Nous espérons que la méthode que nous avons développée pourra être utilisée par un autre chercheur lorsque la situation sanitaire le permettra. Entre-temps, la revue narrative présentée a permis d'éclaircir cet objectif de recherche. Les troubles du sommeil, les symptômes associés et l'utilisation de médicaments pour les traiter portent entrave à la sécurité du patient, en augmentant le risque de chutes, d'accidents de la route et de fractures. Ces facteurs sont également nuisibles pour la santé osseuse. Qui plus est, cette revue narrative de la littérature a mis en lumière une prépondérance de troubles du sommeil suite à une fracture lesquels, par ailleurs, peuvent nuire au rétablissement du patient, notamment en augmentant l'intensité de la douleur. Cette revue narrative s'avère une synthèse des connaissances actuelles visant, en partie, à informer le chirurgien orthopédiste quant à l'importance du sommeil chez les patients avec fractures. Cet écrit transmet également quelques outils concrets de première ligne applicables en clinique afin de dépister la présence de troubles du sommeil pouvant persister parallèlement au rétablissement du patient et souligne l'implication du médecin orthopédiste à cet égard. Ce projet a pour finalité de susciter l'intérêt pour la réalisation de pistes de recherche futures quant à la problématique que posent les troubles du sommeil en contexte de fracture.

Références bibliographiques

- AASM. (2014). *International Classification of Sleep Disorders* (3rd ed^e éd.).
- AbdelFattah, M. R., Jung, S. W., Greenspan, M. A., Padilla, M. et Enciso, R. (2019, Nov 12). Efficacy of Antidepressants in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Compared to Placebo. A Systematic Review with Meta-Analyses. *Sleep Breath*. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01954-9>
- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M. et Walker, M. P. (2013, Sep 9). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Curr Biol*, 23(17), R774-788. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.025>
- Accardi-Ravid, M. C., Dyer, J. R., Sharar, S. R., Wiechman, S., Jensen, M. P., Hoffman, H. G. et Patterson, D. R. (2018, Dec). The Nature of Trauma Pain and Its Association with Catastrophizing and Sleep. *Int J Behav Med*, 25(6), 698-705. <https://doi.org/10.1007/s12529-018-9751-y>
- Adams, R. J., Appleton, S. L., Taylor, A. W., Gill, T. K., Lang, C., McEvoy, R. D. et Antic, N. A. (2017, Feb). Sleep health of Australian adults in 2016: results of the 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Health*, 3(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2016.11.005>
- Albrecht, E., Taffe, P., Yersin, B., Schoettker, P., Decosterd, I. et Hugli, O. (2013, Jan). Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth*, 110(1), 96-106. <https://doi.org/10.1093/bja/aes355>
- Alshahrani, F. et Aljohani, N. (2013, Sep 13). Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*, 5(9), 3605-3616. <https://doi.org/10.3390/nu5093605>
- Ambrose, A. F., Cruz, L. et Paul, G. (2015, Sep). Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas*, 82(1), 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.06.035>

- Ambrose, K. R. et Golightly, Y. M. (2015, Feb). Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29(1), 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.022>
- Amin, S., Achenbach, S. J., Atkinson, E. J., Khosla, S. et Melton, L. J., 3rd. (2014, Mar). Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res*, 29(3), 581-589. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2072>
- Andersen, M. L., Araujo, P., Frange, C. et Tufik, S. (2018, Nov). Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest*, 154(5), 1249-1259. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.019>
- Arendsen, L. J., Hugh-Jones, S. et Lloyd, D. M. (2018, Jul). Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency Reduces Pain When the Intensity of Pain is Uncertain. *J Pain*, 19(7), 807-818. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.014>
- Aspray, T. J. et Hill, T. R. (2019). Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*, 91, 453-476. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_16
- Avidan, A. Y., Fries, B. E., James, M. L., Szafara, K. L., Wright, G. T. et Chervin, R. D. (2005, Jun). Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc*, 53(6), 955-962. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53304.x>
- Ayas, N., Skomro, R., Blackman, A., Curren, K., Fitzpatrick, M., Fleetham, J., George, C., Hakemi, T., Hanly, P., Li, C., Morrison, D. et Series, F. (2014, Mar-Apr). Obstructive sleep apnea and driving: A Canadian Thoracic Society and Canadian Sleep Society position paper. *Can Respir J*, 21(2), 114-123. <https://doi.org/10.1155/2014/357327>
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C. et Riemann, D. (2011, Dec). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*, 135(1-3), 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Bathgate, C. J. et Fernandez-Mendoza, J. (2018, May 19). Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and

- Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 20(6), 52. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0850-6>
- Bayliss, L. et Jones, L. D. (2019, Dec). The role of artificial intelligence and machine learning in predicting orthopaedic outcomes. *Bone Joint J*, 101-B(12), 1476-1478. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B12.BJJ-2019-0850.R1>
- Beaussier, M., Sciard, D. et Sautet, A. (2016, Feb). New modalities of pain treatment after outpatient orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*, 102(1 Suppl), S121-124. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.05.011>
- Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S. E. et Vallejo, R. (2008, Mar). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S105-120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443635>
- Berry, S. D. et Miller, R. R. (2008, Dec). Falls: epidemiology, pathophysiology, and relationship to fracture. *Curr Osteoporos Rep*, 6(4), 149-154. <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0026-4>
- Besedovsky, L., Lange, T. et Haack, M. (2019, Jul 1). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*, 99(3), 1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- Bioulac, S., Micoulaud-Franchi, J. A., Arnaud, M., Sagaspe, P., Moore, N., Salvo, F. et Philip, P. (2017, Oct 1). Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx134>
- Blank, R. D. (2019, Nov). Practical management of fracture risk among peri- and postmenopausal women. *Fertil Steril*, 112(5), 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.038>
- Bollu, P. C. et Kaur, H. (2019, Jan-Feb). Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*, 116(1), 68-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30862990>
- Borbely, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. et Deboer, T. (2016, Apr). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*, 25(2), 131-143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Boyne, K., Sherry, D. D., Gallagher, P. R., Olsen, M. et Brooks, L. J. (2013, Mar). Accuracy of computer algorithms and the human eye in scoring actigraphy. *Sleep Breath*, 17(1), 411-417. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0709-z>

- Brandt, J. et Leong, C. (2017, Dec). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*, 17(4), 493-507. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>
- Bruder, A., Taylor, N. F., Dodd, K. J. et Shields, N. (2011). Exercise reduces impairment and improves activity in people after some upper limb fractures: a systematic review. *J Physiother*, 57(2), 71-82. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(11\)70017-0](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(11)70017-0)
- Bruder, A. M., Shields, N., Dodd, K. J. et Taylor, N. F. (2017, Oct). Prescribed exercise programs may not be effective in reducing impairments and improving activity during upper limb fracture rehabilitation: a systematic review. *J Physiother*, 63(4), 205-220. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2017.08.009>
- Buchman, A. L. (2001, Oct). Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*, 33(4), 289-294. <https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006>
- Bukowska-Damska, A., Skowronska-Jozwiak, E. et Peplonska, B. (2019, Feb). Night shift work and osteoporosis: evidence and hypothesis. *Chronobiol Int*, 36(2), 171-180. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1528553>
- Buyse, D. J. (2013, Feb 20). Insomnia. *JAMA*, 309(7), 706-716. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.193>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R. et Kupfer, D. J. (1989, May). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
- Cairns, B. E., Arendt-Nielsen, L. et Sacerdote, P. (2015, Jan 1). Perspectives in Pain Research 2014: Neuroinflammation and glial cell activation: The cause of transition from acute to chronic pain? *Scand J Pain*, 6(1), 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2014.10.002>
- Cao, M. et Javaheri, S. (2018, Jun). Effects of Chronic Opioid Use on Sleep and Wake. *Sleep Med Clin*, 13(2), 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.002>
- Cao, S., Fisher, D. W., Yu, T. et Dong, H. (2019, Nov 6). The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 16(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1608-z>

- Carpenter, J. J., Hines, S. H. et Lan, V. M. (2017, Dec). Guided Imagery for Pain Management in Postoperative Orthopedic Patients: An Integrative Literature Review. *J Holist Nurs*, 35(4), 342-351. <https://doi.org/10.1177/0898010116675462>
- Castillo, R. C., MacKenzie, E. J., Wegener, S. T., Bosse, M. J. et Group, L. S. (2006, Oct). Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. *Pain*, 124(3), 321-329. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.020>
- Cauley, J. A., Danielson, M. E., Boudreau, R. M., Forrest, K. Y., Zmuda, J. M., Pahor, M., Tyllavsky, F. A., Cummings, S. R., Harris, T. B., Newman, A. B. et Health, A. B. C. S. (2007, Jul). Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*, 22(7), 1088-1095. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070409>
- Cauley, J. A., Hovey, K. M., Stone, K. L., Andrews, C. A., Barbour, K. E., Hale, L., Jackson, R. D., Johnson, K. C., LeBlanc, E. S., Li, W., Zaslavsky, O., Ochs-Balcom, H., Wactawski-Wende, J. et Crandall, C. J. (2019, Mar). Characteristics of Self-Reported Sleep and the Risk of Falls and Fractures: The Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res*, 34(3), 464-474. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3619>
- Center for Disease, C. (2011). *Centers for Disease C. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2011 Emergency Department Summary Tables*.
- Chang, K. L., Fillingim, R., Hurley, R. W. et Schmidt, S. (2015, May). Chronic pain management: pharmacotherapy for chronic pain. *FP Essent*, 432, 27-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970870>
- Chen, T. Y., Lee, S. et Buxton, O. M. (2017, Nov 1). A Greater Extent of Insomnia Symptoms and Physician-Recommended Sleep Medication Use Predict Fall Risk in Community-Dwelling Older Adults. *Sleep*, 40(11). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx142>
- Chen, Y. L., Weng, S. F., Shen, Y. C., Chou, C. W., Yang, C. Y., Wang, J. J. et Tien, K. J. (2014, Jul). Obstructive sleep apnea and risk of osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(7), 2441-2447. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1718>

- Chien, M. Y. et Chen, H. C. (2015, Mar 15). Poor sleep quality is independently associated with physical disability in older adults. *J Clin Sleep Med*, 11(3), 225-232. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4532>
- Chokroverty, S. (2010, Feb). Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*, 131, 126-140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308738>
- Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., Dana, T., Bougatsos, C. et Deyo, R. A. (2015, Feb 17). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*, 162(4), 276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- Chouchou, F., Khoury, S., Chauny, J. M., Denis, R. et Lavigne, G. J. (2014, Jun). Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev*, 18(3), 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.07.002>
- Christensen, J., Noel, M. et Mychasiuk, R. (2019, Jan). Neurobiological mechanisms underlying the sleep-pain relationship in adolescence: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 96, 401-413. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.006>
- Chung, F., Abdullah, H. R. et Liao, P. (2016, Mar). STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 149(3), 631-638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>
- Claes, L., Recknagel, S. et Ignatius, A. (2012, Jan 31). Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*, 8(3), 133-143. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.1>
- Clarke, L. L., Wilson, S. et Kirwan, J. R. (2013, Sep). Using actigraphy to measure sleep patterns in rheumatoid arthritis: a pilot study in patients taking night-time prednisone. *Musculoskeletal Care*, 11(3), 179-185. <https://doi.org/10.1002/msc.1052>
- Clay, F. J., Newstead, S. V. et McClure, R. J. (2010, Aug). A systematic review of early prognostic factors for return to work following acute orthopaedic trauma. *Injury*, 41(8), 787-803. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.04.005>

- Cremeans-Smith, J. K., Millington, K., Sledjeski, E., Greene, K. et Delahanty, D. L. (2006, Apr). Sleep disruptions mediate the relationship between early postoperative pain and later functioning following total knee replacement surgery. *J Behav Med*, 29(2), 215-222. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-9045-0>
- Cruz, A. S., Lins, H. C., Medeiros, R. V. A., Filho, J. M. F. et da Silva, S. G. (2018, Jan 29). Artificial intelligence on the identification of risk groups for osteoporosis, a general review. *Biomed Eng Online*, 17(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0436-1>
- Curtis, J. R., Westfall, A. O., Allison, J., Bijlsma, J. W., Freeman, A., George, V., Kovac, S. H., Spettell, C. M. et Saag, K. G. (2006, Jun 15). Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*, 55(3), 420-426. <https://doi.org/10.1002/art.21984>
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Gregoire, J. P. et Savard, J. (2009, Jan). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32(1), 55-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189779>
- Daly, R. M. (2017, Apr). Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*, 20(2), 119-124. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1286890>
- David, M., Moraes, A. A., Costa, M. L. D. et Franco, C. I. F. (2018, Jul). Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurol Res*, 40(7), 555-563. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1453190>
- de Baat, P., Heijboer, M. P. et de Baat, C. (2005, Jul). [Development, physiology, and cell activity of bone]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 112(7), 258-263. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047964>
- de Oliveira, D. L., Hirotsu, C., Tufik, S. et Andersen, M. L. (2017, Jul). The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol*, 234(1), R23-R36. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0514>
- Dewan, N., MacDermid, J. C., Grewal, R. et Beattie, K. (2018, Mar 20). Risk factors predicting subsequent falls and osteoporotic fractures at 4 years after distal radius fracture-a

- prospective cohort study. *Arch Osteoporos*, 13(1), 32. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0445-5>
- Dimitri, P. et Rosen, C. (2017, May). The Central Nervous System and Bone Metabolism: An Evolving Story. *Calcif Tissue Int*, 100(5), 476-485. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0179-6>
- Donnelly, K., Bracchi, R., Hewitt, J., Routledge, P. A. et Carter, B. (2017). Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(4), e0174730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174730>
- Dowell, D., Haegerich, T. M. et Chou, R. (2016, Mar 18). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*, 65(1), 1-49. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>
- Driessler, F. et Baldock, P. A. (2010, Oct). Hypothalamic regulation of bone. *J Mol Endocrinol*, 45(4), 175-181. <https://doi.org/10.1677/JME-10-0015>
- Dujardin, S., Pijpers, A. et Pevernagie, D. (2018, Jun). Prescription Drugs Used in Insomnia. *Sleep Med Clin*, 13(2), 169-182. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.001>
- Dujardin, S., Pijpers, A. et Pevernagie, D. (2020, Jun). Prescription Drugs Used in Insomnia. *Sleep Med Clin*, 15(2), 133-145. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.02.002>
- Eastell, R. et Hannon, R. A. (2008, May). Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*, 67(2), 157-162. <https://doi.org/10.1017/S002966510800699X>
- Eckert, D. J., Jordan, A. S., Merchia, P. et Malhotra, A. (2007, Feb). Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*, 131(2), 595-607. <https://doi.org/10.1378/chest.06.2287>
- Edgley, C., Hogg, M., De Silva, A., Braat, S., Bucknill, A. et Leslie, K. (2019, Sep). Severe acute pain and persistent post-surgical pain in orthopaedic trauma patients: a cohort study. *Br J Anaesth*, 123(3), 350-359. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.030>
- Edwards, R. R., Dolman, A. J., Michna, E., Katz, J. N., Nedeljkovic, S. S., Janfaza, D., Isaac, Z., Martel, M. O., Jamison, R. N. et Wasan, A. D. (2016, Oct). Changes in Pain Sensitivity and Pain Modulation During Oral Opioid Treatment: The Impact of Negative Affect. *Pain Med*, 17(10), 1882-1891. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw010>

- Edwards, R. R., Grace, E., Peterson, S., Klick, B., Haythornthwaite, J. A. et Smith, M. T. (2009, Nov). Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain*, 13(10), 1043-1047. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.12.007>
- Eichhorn, N., Treede, R. D. et Schuh-Hofer, S. (2018, Sep 1). The Role of Sex in Sleep Deprivation Related Changes of Nociception and Conditioned Pain Modulation. *Neuroscience*, 387, 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.044>
- Eimar, H., Saltaji, H., Ghorashi, S., Isfeld, D., MacLean, J. E., Gozal, D., Graf, D. et Flores-Mir, C. (2017, Jun). Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 28(6), 1835-1852. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3912-8>
- Ensrud, K. E. (2013, Oct). Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(10), 1236-1242. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt092>
- Everitt, H., Baldwin, D. S., Stuart, B., Lipinska, G., Mayers, A., Malizia, A. L., Manson, C. C. et Wilson, S. (2018, May 14). Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD010753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2>
- Farr, J. N., Melton, L. J., 3rd, Achenbach, S. J., Atkinson, E. J., Khosla, S. et Amin, S. (2017, Dec). Fracture Incidence and Characteristics in Young Adults Aged 18 to 49 Years: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*, 32(12), 2347-2354. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3228>
- Feskanich, D., Hankinson, S. E. et Schernhammer, E. S. (2009, Apr). Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporos Int*, 20(4), 537-542. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0729-5>
- Filiatrault, M. L., Chauny, J. M., Daoust, R., Roy, M. P., Denis, R. et Lavigne, G. (2016, Apr 15). Medium Increased Risk for Central Sleep Apnea but Not Obstructive Sleep Apnea in Long-Term Opioid Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*, 12(4), 617-625. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5704>
- Finan, P. H., Goodin, B. R. et Smith, M. T. (2013, Dec). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*, 14(12), 1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>

- Fletcher, D. et Martinez, V. (2014, Jun). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 112(6), 991-1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu137>
- Force, U. S. P. S. T., Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., Barry, M. J., Caughey, A. B., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kubik, M., Landefeld, S., Mangione, C. M., Pignone, M., Silverstein, M., Simon, M. A. et Tseng, C. W. (2018, Apr 24). Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 319(16), 1696-1704. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3097>
- Frase, L., Selhausen, P., Krone, L., Tsodor, S., Jahn, F., Feige, B., Maier, J. G., Mainberger, F., Piosczyk, H., Kuhn, M., Kloppel, S., Sterr, A., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Nitsche, M. A. et Nissen, C. (2019, May - Jun). Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimul*, 12(3), 674-683. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.001>
- Fregoso, G., Wang, A., Tseng, K. et Wang, J. (2019, Sep). Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician*, 22(5), 479-488. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31561647>
- Frischer, M., Gibbons, N., Bashford, J., Chapman, S. et Weich, S. (2016, Nov). Melatonin, hypnotics and their association with fracture: a matched cohort study. *Age Ageing*, 45(6), 801-806. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw123>
- Gabbay, I. E. et Lavie, P. (2012, Jun). Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 16(2), 453-460. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0523-z>
- Gan, T. J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*, 10, 2287-2298. <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>
- Garbarino, S. (2020, Mar). Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: implications for driving licenses. *Sleep Breath*, 24(1), 37-47. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01903-6>

- Gazibara, T., Kurtagic, I., Kistic-Tepavcevic, D., Nurkovic, S., Kovacevic, N., Gazibara, T. et Pekmezovic, T. (2017, Jul). Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics*, 17(4), 215-223. <https://doi.org/10.1111/psyg.12217>
- George, M. D., Baker, J. F., Leonard, C. E., Mehta, S., Miano, T. A. et Hennessy, S. (2020, May 25). Risk of Nonunion with Nonselective NSAIDs, COX-2 Inhibitors, and Opioids. *J Bone Joint Surg Am*. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.01415>
- GJ, H. B. A. B. G. T. N. H. R. N. J. M. M. L. (Under review). Towards the endotyping of the sleep-pain interaction: a topical review on multitarget strategies based on phenotypic vulnerabilities and putative pathways. *Pain*.
- Glare, P., Aubrey, K. R. et Myles, P. S. (2019, Apr 13). Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*, 393(10180), 1537-1546. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)
- Glassou, E. N., Kristensen, N., Moller, B. K., Erikstrup, C., Hansen, T. B. et Pedersen, A. B. (2019, Mar). Impact of preadmission anti-inflammatory drug use on the risk of RBC transfusion in elderly hip fracture patients: a Danish nationwide cohort study, 2005-2016. *Transfusion*, 59(3), 935-944. <https://doi.org/10.1111/trf.15110>
- Goldman, S. E., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Blackwell, T., Ewing, S. K., Boudreau, R., Cauley, J. A., Hall, M., Matthews, K. A. et Newman, A. B. (2007, Oct). Poor sleep is associated with poorer physical performance and greater functional limitations in older women. *Sleep*, 30(10), 1317-1324. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.10.1317>
- Gong, L., Wang, Z. et Fan, D. (2015, Nov). Sleep Quality Effects Recovery After Total Knee Arthroplasty (TKA)--A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Arthroplasty*, 30(11), 1897-1901. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.02.020>
- Gonzaga, C., Bertolami, A., Bertolami, M., Amodeo, C. et Calhoun, D. (2015, Dec). Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*, 29(12), 705-712. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>
- Gordon, M. (2018, Oct). Tech-trends in orthopedics 2018. *Acta Orthop*, 89(5), 475-476. <https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1518806>

- Gottlieb, D. J., Ellenbogen, J. M., Bianchi, M. T. et Czeisler, C. A. (2018, Mar 20). Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: a prospective cohort study. *BMC Med*, 16(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1025-7>
- Grandner, M. A. (2017, Mar). Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin*, 12(1), 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.012>
- Gressler, L. E., Martin, B. C., Hudson, T. J. et Painter, J. T. (2018, Mar). Relationship between concomitant benzodiazepine-opioid use and adverse outcomes among US veterans. *Pain*, 159(3), 451-459. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001111>
- Grill, J. D. et Coghill, R. C. (2002, Apr). Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *J Neurophysiol*, 87(4), 2205-2208. <https://doi.org/10.1152/jn.00730.2001>
- Gros, P. et Videnovic, A. (2020, Feb). Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*, 36(1), 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.005>
- Gulur, P. et Nelli, A. (2019, Oct). Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol*, 32(5), 668-673. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000770>
- Gummesson, C., Ward, M. M. et Atroshi, I. (2006, May 18). The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (QuickDASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord*, 7, 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-44>
- Haack, M., Scott-Sutherland, J., Santangelo, G., Simpson, N. S., Sethna, N. et Mullington, J. M. (2012, Apr). Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain*, 16(4), 522-533. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.07.007>
- Harvey, N. C., Oden, A., Orwoll, E., Lapidus, J., Kwok, T., Karlsson, M. K., Rosengren, B. E., Ljunggren, O., Cooper, C., McCloskey, E., Kanis, J. A., Ohlsson, C., Mellstrom, D. et Johansson, H. (2018, Mar). Falls Predict Fractures Independently of FRAX Probability: A Meta-Analysis of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res*, 33(3), 510-516. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3331>
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. et French, M. (2011, Nov). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain

- Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S240-252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Hemati, K., Amini Kadijani, A., Sayehmiri, F., Mehrzadi, S., Zabihyeganeh, M., Hosseinzadeh, A. et Mirzaei, A. (2020, Feb). Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*, 38, 101072. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101072>
- Hermesdorf, M., Berger, K., Baune, B. T., Wellmann, J., Ruscheweyh, R. et Wersching, H. (2016, May). Pain Sensitivity in Patients With Major Depression: Differential Effect of Pain Sensitivity Measures, Somatic Cofactors, and Disease Characteristics. *J Pain*, 17(5), 606-616. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.01.474>
- Herrero Babiloni A, B. A., Beetz G, Vinet S-A, Martel MO, Lavigne GJ, De Beaumont L. (In press). The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: a systematic review. *Sleep Med Rev*.
- Herrero Babiloni, A., Beetz, G., Dal Fabbro, C., Martel, M. O., Huynh, N., Masse, J. F., Sessle, B. et Lavigne, G. J. (2020, Apr 22). Dental sleep medicine: Time to incorporate sleep apnoea education in the dental curriculum. *Eur J Dent Educ*. <https://doi.org/10.1111/eje.12533>
- Herrero Babiloni, A., De Beaumont, L. et Lavigne, G. J. (2018, Dec). Transcranial Magnetic Stimulation: Potential Use in Obstructive Sleep Apnea and Sleep Bruxism. *Sleep Med Clin*, 13(4), 571-582. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.07.002>
- Herrero Babiloni, A., De Koninck, B. P., Beetz, G., De Beaumont, L., Martel, M. O. et Lavigne, G. J. (2020, Apr). Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. *J Neural Transm (Vienna)*, 127(4), 647-660. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02067-z>
- Herrero Babiloni, A., De Koninck, B. P., Beetz, G., De Beaumont, L., Martel, M. O. et Lavigne, G. J. (2020, 2020/04/01). Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. *J Neural Transm (Vienna)*, 127(4), 647-660. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02067-z>

- Herrero Babiloni, A., Guay, S., Nixdorf, D. R., de Beaumont, L. et Lavigne, G. (2018). Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res*, 11, 1445-1457. <https://doi.org/10.2147/JPR.S168705>
- Herrero Babiloni, A., Martel, M. O. et Lavigne, G. J. (2019). Sleep disturbances in temporomandibular disorders: a narrative review. *Oral Surgery*.
- Herrero, J. F., Laird, J. M. et Lopez-Garcia, J. A. (2000, Jun). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61(2), 169-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704997>
- Heyde, I., Kiehn, J. T. et Oster, H. (2018, May 1). Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radic Biol Med*, 119, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.003>
- Higgins, D. M., Martin, A. M., Baker, D. G., Vasterling, J. J. et Risbrough, V. (2018, Mar). The Relationship Between Chronic Pain and Neurocognitive Function: A Systematic Review. *Clin J Pain*, 34(3), 262-275. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000536>
- Hillman, D., Mitchell, S., Streatfeild, J., Burns, C., Bruck, D. et Pezzullo, L. (2018, Aug 1). The economic cost of inadequate sleep. *Sleep*, 41(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy083>
- Hillman, D. R. et Lack, L. C. (2013, Oct 21). Public health implications of sleep loss: the community burden. *Med J Aust*, 199(8), S7-10. <https://doi.org/10.5694/mja13.10620>
- Hirai, T. (2018, Jan). Regulation of Clock Genes by Adrenergic Receptor Signaling in Osteoblasts. *Neurochem Res*, 43(1), 129-135. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2365-y>
- Hohn, V. D., May, E. S. et Ploner, M. (2019, Jul-Aug). From correlation towards causality: modulating brain rhythms of pain using transcranial alternating current stimulation. *Pain Rep*, 4(4), e723. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000723>
- Hojsager, F. D., Rand, M. S., Pedersen, S. B., Nissen, N. et Jorgensen, N. R. (2019, Dec). Fracture-induced changes in biomarkers CTX, PINP, OC, and BAP-a systematic review. *Osteoporos Int*, 30(12), 2381-2389. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05132-1>
- Irish, L. A., Kline, C. E., Gunn, H. E., Buysse, D. J. et Hall, M. H. (2015, Aug). The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*, 22, 23-36. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.001>

- Irwin, M. R., Olmstead, R. et Carroll, J. E. (2016, Jul 1). Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*, 80(1), 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
- Jafari, B. et Mohsenin, V. (2010, Jun). Polysomnography. *Clin Chest Med*, 31(2), 287-297. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.02.005>
- Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N. et Maixner, W. (2018, Aug). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343-366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- Jodoin, M., Rouleau, D., Larson-Dupuis, C., Gosselin, N. et De Beaumont, L. (2018, Dec 20). The clinical utility of repetitive transcranial magnetic stimulation in reducing the risks of transitioning from acute to chronic pain in traumatically injured patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 87(Pt B), 322-331. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.005>
- Jodoin, M., Rouleau, D. M., Charlebois-Plante, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G. Y., Gosselin, N., Larson-Dupuis, C. et De Beaumont, L. (2016, Aug). Incidence rate of mild traumatic brain injury among patients who have suffered from an isolated limb fracture: Upper limb fracture patients are more at risk. *Injury*, 47(8), 1835-1840. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.05.036>
- Jodoin, M., Rouleau, D. M., Larson-Dupuis, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G. Y., Gosselin, N., Sabir, M. et De Beaumont, L. (2017). Effects of concomitant mild traumatic brain injury on resuming work after suffering from an isolated limb fracture: A cohort study. *Brain Inj*, 31(12), 1683-1688. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1341644>
- Johns, M. W. (1991, Dec). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Johnson, E. O., Roth, T. et Breslau, N. (2006, Dec). The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*, 40(8), 700-708. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.008>

- Johnson, E. O., Roth, T., Schultz, L. et Breslau, N. (2006, Feb). Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics*, 117(2), e247-256. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2629>
- Julian, L. J. (2011, Nov). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S467-472. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>
- Kabir, A., Ifteqar, S. et Bhat, A. (2013, Oct-Nov). Obstructive sleep apnea in adults. *Hosp Pract (1995)*, 41(4), 57-65. <https://doi.org/10.3810/hp.2013.10.1081>
- Kales, S. N. et Straubel, M. G. (2014). Obstructive sleep apnea in North American commercial drivers. *Ind Health*, 52(1), 13-24. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2013-0206>
- Katsimbri, P. (2017, Nov). The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12740>
- Kaur, T. et Shyu, B. C. (2018). Melatonin: A New-Generation Therapy for Reducing Chronic Pain and Improving Sleep Disorder-Related Pain. *Adv Exp Med Biol*, 1099, 229-251. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1756-9_19
- Kehlet, H., Jensen, T. S. et Woolf, C. J. (2006, May 13). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618-1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68700-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68700-X)
- Khan, S., Malik, B. H., Gupta, D. et Rutkofsky, I. (2020, Jan 9). The Role of Circadian Misalignment due to Insomnia, Lack of Sleep, and Shift Work in Increasing the Risk of Cardiac Diseases: A Systematic Review. *Cureus*, 12(1), e6616. <https://doi.org/10.7759/cureus.6616>
- Koffel, E., DeRonne, B. et Hawkins, E. J. (2020, Mar 18). Co-prescribing of Opioids with Benzodiazepines and Other Hypnotics for Chronic Pain and Insomnia: Trends and Health Outcomes. *Pain Med*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa054>
- Kredlow, M. A., Capozzoli, M. C., Hearon, B. A., Calkins, A. W. et Otto, M. W. (2015, Jun). The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med*, 38(3), 427-449. <https://doi.org/10.1007/s10865-015-9617-6>

- Kunimoto, T., Okubo, N., Minami, Y., Fujiwara, H., Hosokawa, T., Asada, M., Oda, R., Kubo, T. et Yagita, K. (2016, Feb 29). A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracture healing site. *Sci Rep*, 6, 22409. <https://doi.org/10.1038/srep22409>
- Kuo, W. Y., Shyu, Y. I., Wang, J. S., Chen, M. C., Wu, C. C. et Huang, Y. F. (2016, Mar-Apr). The impact of sleep duration on recovery post-hip fracture among older diabetic adults in Taiwan. *Geriatr Nurs*, 37(2), 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2015.11.005>
- Lavigne, G., Khoury, S., Chauny, J. M. et Desautels, A. (2015, Apr). Pain and sleep in post-concussion/mild traumatic brain injury. *Pain*, 156 Suppl 1, S75-85. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000111>
- Lavigne, G. J., Babiloni, A. H., Mayer, P., Daoust, R. et Martel, M. O. (2020). Thoughts on the 2019 American Academy of Sleep Medicine position statement on chronic opioid therapy and sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(5), 831-833. <https://doi.org/doi:10.5664/jcsm.8368>
- Lavigne, G. J., Herrero Babiloni, A., Beetz, G., Dal Fabbro, C., Sutherland, K., Huynh, N. et Cistulli, P. A. (2020, Jan). Critical Issues in Dental and Medical Management of Obstructive Sleep Apnea. *J Dent Res*, 99(1), 26-35. <https://doi.org/10.1177/0022034519885644>
- Lavigne, G. J. et Sessle, B. J. (2016, May 6). The Neurobiology of Orofacial Pain and Sleep and Their Interactions. *J Dent Res*. <https://doi.org/10.1177/0022034516648264>
- Leal, J., Gray, A. M., Prieto-Alhambra, D., Arden, N. K., Cooper, C., Javaid, M. K., Judge, A. et group, R. E. s. (2016, Feb). Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. *Osteoporos Int*, 27(2), 549-558. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3277-9>
- LeBlanc, M., Merette, C., Savard, J., Ivers, H., Baillargeon, L. et Morin, C. M. (2009, Aug). Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, 32(8), 1027-1037. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.1027>
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipovic, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jaaskelainen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., Palm, U., Paulus, W., Poulet, E., Quartarone, A., Rachid, F., Rektorova, I., Rossi, S., Sahlsten, H., Schecklmann, M., Szekely, D. et Ziemann, U. (2020, Feb). Evidence-based

- guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 131(2), 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L. et Paulus, W. (2017, Jan). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, 128(1), 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Leger, D., Morin, C. M., Uchiyama, M., Hakimi, Z., Cure, S. et Walsh, J. K. (2012, Jan). Chronic insomnia, quality-of-life, and utility scores: comparison with good sleepers in a cross-sectional international survey. *Sleep Med*, 13(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.020>
- Lewandowski Holley, A., Rabbitts, J., Zhou, C., Durkin, L. et Palermo, T. M. (2017, Aug). Temporal daily associations among sleep and pain in treatment-seeking youth with acute musculoskeletal pain. *J Behav Med*, 40(4), 675-681. <https://doi.org/10.1007/s10865-017-9847-x>
- Lewis, G. N., Rice, D. A. et McNair, P. J. (2012, Oct). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*, 13(10), 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>
- Li, L., Wu, C., Gan, Y., Qu, X. et Lu, Z. (2016, Nov 5). Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*, 16(1), 375. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>
- Lin, J. et Suurna, M. (2018, Aug). Sleep Apnea and Sleep-Disordered Breathing. *Otolaryngol Clin North Am*, 51(4), 827-833. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.009>
- Linder, J., Jansen, G. B., Ekholm, K. S. et Ekholm, J. (2014, Sep). Relationship between sleep disturbance, pain, depression and functioning in long-term sick-listed patients experiencing difficulty in resuming work. *J Rehabil Med*, 46(8), 798-805. <https://doi.org/10.2340/16501977-1833>

- Littlewood, D. L., Kyle, S. D., Carter, L. A., Peters, S., Pratt, D. et Gooding, P. (2019, Feb). Short sleep duration and poor sleep quality predict next-day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study. *Psychol Med*, 49(3), 403-411. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001009>
- Lorenzi-Filho, G., Almeida, F. R. et Strollo, P. J. (2017, Nov). Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. *Respirology*, 22(8), 1500-1507. <https://doi.org/10.1111/resp.13144>
- Lotsch, J. et Ultsch, A. (2018, Apr). Machine learning in pain research. *Pain*, 159(4), 623-630. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001118>
- Lozada, F., Silverman, S., Jr. et Migliorati, C. (1984, Aug). Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. *J Am Dent Assoc*, 109(2), 269-270. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1984.0349>
- Lu, K., Barron, J. O., Israel, H. et Cannada, L. K. (2019). Sleep disturbances in orthopaedic trauma patients. *OTA International*, 2(4), e040. <https://doi.org/10.1097/oi9.0000000000000040>
- Lucassen, E. A., Coomans, C. P., van Putten, M., de Kreij, S. R., van Genugten, J. H., Sutorius, R. P., de Rooij, K. E., van der Velde, M., Verhoeve, S. L., Smit, J. W., Lowik, C. W., Smits, H. H., Guigas, B., Aartsma-Rus, A. M. et Meijer, J. H. (2016, Jul 25). Environmental 24-hr Cycles Are Essential for Health. *Curr Biol*, 26(14), 1843-1853. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.05.038>
- Lupsa, B. C. et Insogna, K. (2015, Sep). Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44(3), 517-530. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.002>
- MacFarlane, J., Morin, C. M. et Montplaisir, J. (2014, Nov 1). Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*, 36(11), 1676-1701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.017>
- Mander, B. A., Winer, J. R. et Walker, M. P. (2017, Apr 5). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Mantyh, P. W. (2019, Jun). Mechanisms that drive bone pain across the lifespan. *Br J Clin Pharmacol*, 85(6), 1103-1113. <https://doi.org/10.1111/bcp.13801>

- Marshansky, S., Mayer, P., Rizzo, D., Baltzan, M., Denis, R. et Lavigne, G. J. (2018, Dec 20). Sleep, chronic pain, and opioid risk for apnea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 87(Pt B), 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.014>
- Marti-Soler, H., Hirotsu, C., Marques-Vidal, P., Vollenweider, P., Waeber, G., Preisig, M., Tafti, M., Tufik, S. B., Bittencourt, L., Tufik, S., Haba-Rubio, J. et Heinzer, R. (2016, Sep). The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*, 4(9), 742-748. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3)
- Matsuda, M., Huh, Y. et Ji, R. R. (2019, Feb). Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*, 33(1), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
- McCarty, D. E., Chesson, A. L., Jr., Jain, S. K. et Marino, A. A. (2014, Aug). The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Med Rev*, 18(4), 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.07.001>
- McGreevy, K., Bottros, M. M. et Raja, S. N. (2011, Nov 11). Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl*, 5(2), 365-372. <https://doi.org/10.1016/j.eujps.2011.08.013>
- McKee, M. D., Pedersen, E. M., Jones, C., Stephen, D. J., Kreder, H. J., Schemitsch, E. H., Wild, L. M. et Potter, J. (2006, Jan). Deficits following nonoperative treatment of displaced midshaft clavicular fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 88(1), 35-40. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02795>
- McKeown, R., Kearney, R. S., Liew, Z. H. et Ellard, D. R. (2020, Feb 4). Patient experiences of an ankle fracture and the most important factors in their recovery: a qualitative interview study. *BMJ Open*, 10(2), e033539. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033539>
- McMahon, M. (2016). Zolpidem, Complex Sleep-Related Behaviour and Volition. *J Law Med*, 24(2), 455-477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137715>
- Merrill, R. K., Ferrandino, R. M., Hoffman, R., Shaffer, G. W. et Ndu, A. (2019, May). Machine Learning Accurately Predicts Short-Term Outcomes Following Open Reduction and Internal Fixation of Ankle Fractures. *J Foot Ankle Surg*, 58(3), 410-416. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.09.004>

- Miller, M., Sturmer, T., Azrael, D., Levin, R. et Solomon, D. H. (2011, Mar). Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc*, 59(3), 430-438. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03318.x>
- Miner, B. et Kryger, M. H. (2017, Mar). Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin*, 12(1), 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.008>
- Mitchell, S. A. T., Majuta, L. A. et Mantyh, P. W. (2018, Aug). New Insights in Understanding and Treating Bone Fracture Pain. *Curr Osteoporos Rep*, 16(4), 325-332. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0446-8>
- Moana-Filho, E. J. et Herrero Babiloni, A. (2019, Mar). Endogenous pain modulation in chronic temporomandibular disorders: Derivation of pain modulation profiles and assessment of its relationship with clinical characteristics. *J Oral Rehabil*, 46(3), 219-232. <https://doi.org/10.1111/joor.12745>
- Moana-Filho, E. J., Herrero Babiloni, A. et Nisley, A. (2019, Nov). Endogenous pain modulation assessed with offset analgesia is not impaired in chronic temporomandibular disorder pain patients. *J Oral Rehabil*, 46(11), 1009-1022. <https://doi.org/10.1111/joor.12832>
- Moana-Filho, E. J., Herrero Babiloni, A. et Theis-Mahon, N. R. (2018, Aug). Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 159(8), 1441-1455. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001263>
- Mohawk, J. A., Green, C. B. et Takahashi, J. S. (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*, 35, 445-462. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Morin, C. M., Altena, E., Ivers, H., Merette, C., LeBlanc, M., Savard, J. et Philip, P. (2020, Feb 29). Insomnia, Hypnotic Use, and Road Collisions: A Population-Based, 5-Year Cohort Study. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa032>
- Morin, C. M., Belanger, L., LeBlanc, M., Ivers, H., Savard, J., Espie, C. A., Merette, C., Baillargeon, L. et Gregoire, J. P. (2009, Mar 9). The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med*, 169(5), 447-453. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.610>

- Morin, C. M., Belleville, G., Belanger, L. et Ivers, H. (2011, May 1). The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34(5), 601-608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
- Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D. et Spiegelhalter, K. (2015, Sep 3). Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Belanger, L., Ivers, H., Merette, C. et Savard, J. (2011, Sep). Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry*, 56(9), 540-548. <https://doi.org/10.1177/070674371105600905>
- Morphy, H., Dunn, K. M., Lewis, M., Boardman, H. F. et Croft, P. R. (2007, Mar). Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*, 30(3), 274-280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425223>
- Morsy, N. E., Farrag, N. S., Zaki, N. F. W., Badawy, A. Y., Abdelhafez, S. A., El-Gilany, A. H., El Shafey, M. M., Pandi-Perumal, S. R., Spence, D. W. et BaHammam, A. S. (2019, Jun 26). Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Rev Environ Health*, 34(2), 153-169. <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0068>
- Mullington, J. M., Simpson, N. S., Meier-Ewert, H. K. et Haack, M. (2010, Oct). Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24(5), 775-784. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.014>
- Mundal, I., Grawe, R. W., Bjorngaard, J. H., Linaker, O. M. et Fors, E. A. (2014, Aug). Psychosocial factors and risk of chronic widespread pain: an 11-year follow-up study--the HUNT study. *Pain*, 155(8), 1555-1561. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.033>
- Nevriana, A., Moller, J., Laflamme, L. et Monarrez-Espino, J. (2017, Aug). New, Occasional, and Frequent Use of Zolpidem or Zopiclone (Alone and in Combination) and the Risk of Injurious Road Traffic Crashes in Older Adult Drivers: A Population-Based Case-Control and Case-Crossover Study. *CNS Drugs*, 31(8), 711-722. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0445-9>
- Nijs, J., Mairesse, O., Neu, D., Leysen, L., Danneels, L., Cagnie, B., Meeus, M., Moens, M., Ickmans, K. et Goubert, D. (2018). Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment,

- and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*, 98(5), 325-335. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy020> %J Physical Therapy
- O'Callaghan, J. P., Sriram, K. et Miller, D. B. (2008, Oct). Defining "neuroinflammation". *Ann N Y Acad Sci*, 1139, 318-330. <https://doi.org/10.1196/annals.1432.032>
- Obermeier, B., Verma, A. et Ransohoff, R. M. (2016). The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol*, 133, 39-59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00003-7>
- Ochs-Balcom, H. M., Hovey, K. M., Andrews, C., Cauley, J. A., Hale, L., Li, W., Bea, J. W., Sarto, G. E., Stefanick, M. L., Stone, K. L., Watts, N. B., Zaslavsky, O. et Wactawski-Wende, J. (2020, Feb). Short Sleep Is Associated With Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*, 35(2), 261-268. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3879>
- Ogilvie, R. P. et Patel, S. R. (2018, Aug 17). The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Curr Diab Rep*, 18(10), 82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>
- Ohayon, M. M. et Reynolds, C. F., 3rd. (2009, Oct). Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med*, 10(9), 952-960. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.008>
- Okun, M. L., Giese, S., Lin, L., Einen, M., Mignot, E. et Coussons-Read, M. E. (2004, Jul). Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun*, 18(4), 326-332. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.11.002>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O. et Porreca, F. (2010, Nov). Central modulation of pain. *J Clin Invest*, 120(11), 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Oudejans, L. C., Smit, J. M., van Velzen, M., Dahan, A. et Niesters, M. (2015, Dec). The influence of offset analgesia on the onset and offset of pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 156(12), 2521-2527. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000321>
- Ozminkowski, R. J., Wang, S. et Walsh, J. K. (2007, Mar). The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep*, 30(3), 263-273. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.263>

- Pak, V. M., Onen, S. H., Bliwise, D. L., Kutner, N. G., Russell, K. L. et Onen, F. (2020). Sleep Disturbances in MCI and AD: Neuroinflammation as a Possible Mediating Pathway. *Front Aging Neurosci*, 12, 69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00069>
- Panda, S. (2016, Nov 25). Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354(6315), 1008-1015. <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
- Pandi-Perumal, S. R., Monti, J. M., Burman, D., Karthikeyan, R., BaHammam, A. S., Spence, D. W., Brown, G. M. et Narashimhan, M. (2020, Jun 16). Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. *Psychiatry Res*, 291, 113239. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113239>
- Parthasarathy, S., Vasquez, M. M., Halonen, M., Bootzin, R., Quan, S. F., Martinez, F. D. et Guerra, S. (2015, Mar). Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med*, 128(3), 268-275 e262. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.015>
- Pase, M. P., Himali, J. J., Grima, N. A., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Thomas, R. J., Gottlieb, D. J., Auerbach, S. H. et Seshadri, S. (2017, Sep 19). Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*, 89(12), 1244-1250. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004373>
- Pergolizzi, J. V., Jr., Raffa, R. B. et Rosenblatt, M. H. (2020, Jan 27). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther*. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>
- Pigeon, W. R., Piquart, M. et Conner, K. (2012, Sep). Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry*, 73(9), e1160-1167. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07586>
- Piovezan, R. D., Kase, C., Moizinho, R., Tufik, S. et Poyares, D. (2017, Apr). Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res*, 26(2), 166-170. <https://doi.org/10.1111/jsr.12495>
- Poceta, J. S. (2011, Dec 15). Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med*, 7(6), 632-638. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1468>

- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. et Gracely, R. H. (1977, Feb). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3(1), 57-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/876667>
- Punjabi, N. M. (2008, Feb 15). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2), 136-143. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
- Radresa, O., Chauny, J. M., Lavigne, G., Piette, E., Paquet, J. et Daoust, R. (2014, Apr). Current views on acute to chronic pain transition in post-traumatic patients: risk factors and potential for pre-emptive treatments. *J Trauma Acute Care Surg*, 76(4), 1142-1150. <https://doi.org/10.1097/ta.000000000000188>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T. et Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain, Articles in Press*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ralls, F. et Cutchen, L. (2019, Nov). A contemporary review of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*, 25(6), 578-593. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000623>
- Rampes, S., Ma, K., Divecha, Y. A., Alam, A. et Ma, D. (2019, Aug 29). Postoperative sleep disorders and their potential impacts on surgical outcomes. *J Biomed Res*, 1-10. <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20190054>
- Rasmussen, N. H. et Dal, J. (2019, Jun). Falls and Fractures in Diabetes-More than Bone Fragility. *Curr Osteoporos Rep*, 17(3), 147-156. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00513-1>
- Rizza, S., Pietroiusti, A., Farcomeni, A., Mina, G. G., Caruso, M., Virgilio, M., Magrini, A., Federici, M. et Coppeta, L. (2020, Apr 27). Monthly fluctuations in 25-hydroxy-vitamin D levels in day and rotating night shift hospital workers. *J Endocrinol Invest*. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01265-x>
- Rosen, C. J. (2008, Jan). Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metab*, 7(1), 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.12.004>

- Rosen, G., Harris, A. K., Liu, M., Dreyfus, J., Krueger, J. et Messinger, Y. H. (2015, Apr). The effects of dexamethasone on sleep in young children with acute lymphoblastic leukemia. *Sleep Med*, 16(4), 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.11.002>
- Rosenwasser, A. M. et Turek, F. W. (2015, Dec). Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin*, 10(4), 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.003>
- Roth, T., Coulouvrat, C., Hajak, G., Lakoma, M. D., Sampson, N. A., Shahly, V., Shillington, A. C., Stephenson, J. J., Walsh, J. K. et Kessler, R. C. (2011, Mar 15). Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry*, 69(6), 592-600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>
- Rubenstein, L. Z. (2006, Sep). Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*, 35 Suppl 2, ii37-ii41. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl084>
- Sabharwal, S., Archer, S., Cadoux-Hudson, D., Griffiths, D., Gupte, C. M. et Reilly, P. (2019, May 30). Exploring elderly patients' experiences of recovery following complex proximal humerus fracture: A qualitative study. *J Health Psychol*, 1359105319850883. <https://doi.org/10.1177/1359105319850883>
- Sanders, A. E., Akinkugbe, A. A., Bair, E., Fillingim, R. B., Greenspan, J. D., Ohrbach, R., Dubner, R., Maixner, W. et Slade, G. D. (2016, Jun). Subjective Sleep Quality Deteriorates Before Development of Painful Temporomandibular Disorder. *J Pain*, 17(6), 669-677. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.004>
- Sanders, A. E., Essick, G. K., Fillingim, R., Knott, C., Ohrbach, R., Greenspan, J. D., Diatchenko, L., Maixner, W., Dubner, R., Bair, E., Miller, V. E. et Slade, G. D. (2013, Jul). Sleep apnea symptoms and risk of temporomandibular disorder: OPPERA cohort. *J Dent Res*, 92(7 Suppl), 70S-77S. <https://doi.org/10.1177/0022034513488140>
- Sateia, M. J. (2014, Nov). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

- Scholz, J. et Woolf, C. J. (2007, Nov). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*, 10(11), 1361-1368. <https://doi.org/10.1038/nn1992>
- Segal, J. P., Tresidder, K. A., Bhatt, C., Gilron, I. et Ghasemlou, N. (2018, Jun). Circadian control of pain and neuroinflammation. *J Neurosci Res*, 96(6), 1002-1020. <https://doi.org/10.1002/jnr.24150>
- Seminowicz, D. A., Remeniuk, B., Krimmel, S. R., Smith, M. T., Barrett, F. S., Wulff, A. B., Furman, A. J., Geuter, S., Lindquist, M. A., Irwin, M. R. et Finan, P. H. (2019, May). Pain-related nucleus accumbens function: modulation by reward and sleep disruption. *Pain*, 160(5), 1196-1207. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001498>
- Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S. et Dharmage, S. C. (2017, Aug). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 34, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A. et Mohan, G. (2017, Jul). Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*, 127(7), 624-633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
- Shakya, H., Wang, D., Zhou, K., Luo, Z. Y., Dahal, S. et Zhou, Z. K. (2019, Sep 3). Prospective randomized controlled study on improving sleep quality and impact of zolpidem after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*, 14(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1327-2>
- Sharma, V., Weir, D., Samanani, S., Simpson, S. H., Gilani, F., Jess, E. et Eurich, D. T. (2019, Sep 6). Characterisation of concurrent use of prescription opioids and benzodiazepine/Z-drugs in Alberta, Canada: a population-based study. *BMJ Open*, 9(9), e030858. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030858>
- Shi, Q., Sinden, K., MacDermid, J. C., Walton, D. et Grewal, R. (2014, Jan-Mar). A systematic review of prognostic factors for return to work following work-related traumatic hand injury. *J Hand Ther*, 27(1), 55-62; quiz 62. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2013.10.001>

- Short, M. A., Booth, S. A., Omar, O., Ostlundh, L. et Arora, T. (2020, Mar 13). The relationship between sleep duration and mood in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 52, 101311. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101311>
- Shulman, B. S., Liporace, F. A., Davidovitch, R. I., Karia, R. et Egol, K. A. (2015, Mar). Sleep disturbance after fracture is related to emotional well-being rather than functional result. *J Orthop Trauma*, 29(3), e146-150. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000217>
- Siegel, J. M. (2005, Oct 27). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063), 1264-1271. <https://doi.org/10.1038/nature04285>
- Simpson, N. S., Scott-Sutherland, J., Gautam, S., Sethna, N. et Haack, M. (2018, Jan). Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain*, 159(1), 33-40. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001053>
- Singareddy, R., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., Calhoun, S., Shaffer, M. L. et Bixler, E. O. (2012, Apr). Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study. *Sleep Med*, 13(4), 346-353. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.033>
- Skelton, D. A., Kennedy, J. et Rutherford, O. M. (2002, Mar). Explosive power and asymmetry in leg muscle function in frequent fallers and non-fallers aged over 65. *Age Ageing*, 31(2), 119-125. <https://doi.org/10.1093/ageing/31.2.119>
- Smales, E. T., Edwards, B. A., Deyoung, P. N., McSharry, D. G., Wellman, A., Velasquez, A., Owens, R., Orr, J. E. et Malhotra, A. (2015, May). Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc*, 12(5), 758-764. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-399OC>
- Smith, M. T., Edwards, R. R., McCann, U. D. et Haythornthwaite, J. A. (2007, Apr). The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*, 30(4), 494-505. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17520794>
- Smith, M. T., Jr., Remeniuk, B., Finan, P. H., Speed, T. J., Tompkins, D. A., Robinson, M., Gonzalez, K., Bjurstrom, M. F. et Irwin, M. R. (2018, Oct 29). Sex differences in measures of central sensitization and pain sensitivity to experimental sleep disruption: Implications for sex differences in chronic pain. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy209>

- Smith, M. T., Wickwire, E. M., Grace, E. G., Edwards, R. R., Buenaver, L. F., Peterson, S., Klick, B. et Haythornthwaite, J. A. (2009, Jun). Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep*, 32(6), 779-790. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19544755>
- Soderberg, K. C., Laflamme, L. et Moller, J. (2013, Feb). Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs*, 27(2), 155-161. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0038-1>
- Somers, V. K., Dyken, M. E., Mark, A. L. et Abboud, F. M. (1993, Feb 4). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 328(5), 303-307. <https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502>
- Song, C., Wang, J., Kim, B., Lu, C., Zhang, Z., Liu, H., Kang, H., Sun, Y., Guan, H., Fang, Z. et Li, F. (2018). Insights into the Role of Circadian Rhythms in Bone Metabolism: A Promising Intervention Target? *Biomed Res Int*, 2018, 9156478. <https://doi.org/10.1155/2018/9156478>
- Spielman, A. J., Caruso, L. S. et Glovinsky, P. B. (1987, Dec). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 10(4), 541-553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332317>
- St George, R. J., Delbaere, K., Williams, P. et Lord, S. R. (2009). Sleep quality and falls in older people living in self- and assisted-care villages. *Gerontology*, 55(2), 162-168. <https://doi.org/10.1159/000146786>
- Staffe, A. T., Bech, M. W., Clemmensen, S. L. K., Nielsen, H. T., Larsen, D. B. et Petersen, K. K. (2019). Total sleep deprivation increases pain sensitivity, impairs conditioned pain modulation and facilitates temporal summation of pain in healthy participants. *PLoS One*, 14(12), e0225849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225849>
- Starr, A. J., Smith, W. R., Frawley, W. H., Borer, D. S., Morgan, S. J., Reinert, C. M. et Mendoza-Welch, M. (2004, Jun). Symptoms of posttraumatic stress disorder after orthopaedic trauma. *J Bone Joint Surg Am*, 86(6), 1115-1121. <https://doi.org/10.2106/00004623-200406000-00001>

- Stevens, J. A. et Olson, S. (2000, Mar 31). Reducing falls and resulting hip fractures among older women. *MMWR Recomm Rep*, 49(RR-2), 3-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580729>
- Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Blackwell, T., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Schneider, J., Claman, D. et Cummings, S. R. (2008, Sep 8). Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older women. *Arch Intern Med*, 168(16), 1768-1775. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1768>
- Stone, K. L., Ewing, S. K., Lui, L. Y., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., Bauer, D. C., Cauley, J. A., Hillier, T. A. et Cummings, S. R. (2006, Aug). Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*, 54(8), 1177-1183. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00818.x>
- Stroemel-Scheder, C., Karmann, A. J., Ziegler, E., Heesen, M., Knippenberg-Bigge, K., Lang, P. M. et Lautenbacher, S. (2019). Sleep, Experimental Pain and Clinical Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Healthy Controls. *J Pain Res*, 12, 3381-3393. <https://doi.org/10.2147/JPR.S211574>
- Suh, S., Cho, N. et Zhang, J. (2018, Aug 9). Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep*, 20(9), 69. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0940-9>
- Suzuki, Y., Houry, S., El-Khatib, H., Chauny, J. M., Paquet, J., Giguere, J. F., Denis, R., Gosselin, N., Lavigne, G. J. et Arbour, C. (2017, May). Individuals with pain need more sleep in the early stage of mild traumatic brain injury. *Sleep Med*, 33, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.033>
- Swann, M. C., Batty, M., Hu, G., Mitchell, T., Box, H. et Starr, A. (2018, Oct). Sleep Disturbance in Orthopaedic Trauma Patients. *J Orthop Trauma*, 32(10), 500-504. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001276>
- Swanson, C. M., Blatchford, P. J., Orwoll, E. S., Cauley, J. A., LeBlanc, E. S., Fink, H. A., Wright, K. P., Jr., Wierman, M. E., Kohrt, W. M., Stone, K. L. et Study of Osteoporotic, F. (2019, Oct). Association between objective sleep duration and bone mineral density in older

- postmenopausal women from the Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *Osteoporos Int*, 30(10), 2087-2098. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05007-5>
- Swanson, C. M., Kohrt, W. M., Buxton, O. M., Everson, C. A., Wright, K. P., Jr., Orwoll, E. S. et Shea, S. A. (2018, Jul). The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism*, 84, 28-43. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.002>
- Swanson, C. M., Kohrt, W. M., Wolfe, P., Wright, K. P., Jr., Shea, S. A., Cain, S. W., Munch, M., Vujovic, N., Czeisler, C. A., Orwoll, E. S. et Buxton, O. M. (2019, Dec). Rapid suppression of bone formation marker in response to sleep restriction and circadian disruption in men. *Osteoporos Int*, 30(12), 2485-2493. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05135-y>
- Swanson, C. M., Shea, S. A., Kohrt, W. M., Wright, K. P., Cain, S. W., Munch, M., Vujovic, N., Czeisler, C. A., Orwoll, E. S. et Buxton, O. M. (2020, Jul 1). Sleep Restriction With Circadian Disruption Negatively Alter Bone Turnover Markers in Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(7). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa232>
- Swanson, C. M., Shea, S. A., Stone, K. L., Cauley, J. A., Rosen, C. J., Redline, S., Karsenty, G. et Orwoll, E. S. (2015, Feb). Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: insights into the relationship between bone and sleep. *J Bone Miner Res*, 30(2), 199-211. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2446>
- Swanson, C. M., Shea, S. A., Wolfe, P., Cain, S. W., Munch, M., Vujovic, N., Czeisler, C. A., Buxton, O. M. et Orwoll, E. S. (2017, Oct 1). Bone Turnover Markers After Sleep Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for Sleep-Related Bone Loss in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(10), 3722-3730. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01147>
- Szeverenyi, C., Kekecs, Z., Johnson, A., Elkins, G., Csernatony, Z. et Varga, K. (2018, Nov). The Use of Adjunct Psychosocial Interventions Can Decrease Postoperative Pain and Improve the Quality of Clinical Care in Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain*, 19(11), 1231-1252. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.05.006>
- Tempesta, D., Socci, V., De Gennaro, L. et Ferrara, M. (2018, Aug). Sleep and emotional processing. *Sleep Med Rev*, 40, 183-195. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.12.005>

- Tham, S. W., Fales, J. et Palermo, T. M. (2015, Jun 1). Subjective and objective assessment of sleep in adolescents with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 32(11), 847-852. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3559>
- Thompson, T., Gallop, K., Correll, C. U., Carvalho, A. F., Veronese, N., Wright, E. et Stubbs, B. (2017, May). Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing Res Rev*, 35, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.005>
- Tian, A., Ma, J., Feng, K., Liu, Z., Chen, L., Jia, H. et Ma, X. (2019, Feb 28). Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*, 14(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>
- Tinetti, M. E., Doucette, J., Claus, E. et Marottoli, R. (1995, Nov). Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc*, 43(11), 1214-1221. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb07396.x>
- Tinetti, M. E., Speechley, M. et Ginter, S. F. (1988, Dec 29). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 319(26), 1701-1707. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604>
- Tobaldini, E., Costantino, G., Solbiati, M., Cogliati, C., Kara, T., Nobili, L. et Montano, N. (2017, Mar). Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*, 74(Pt B), 321-329. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.004>
- Todd, K. H., Ducharme, J., Choiniere, M., Crandall, C. S., Fosnocht, D. E., Homel, P., Tanabe, P. et Group, P. S. (2007, Jun). Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain*, 8(6), 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.12.005>
- Tong, Q., Wu, W., Wu, Q., Yu, Y., Lv, X., Wang, B. et Wang, G. (2018). Sleep onset latency is related with reduced bone mineral density in elderly people with insomnia: a retrospective study. *Clin Interv Aging*, 13, 1525-1530. <https://doi.org/10.2147/CIA.S161922>

- Trasolini, N. A., McKnight, B. M. et Dorr, L. D. (2018, Nov). The Opioid Crisis and the Orthopedic Surgeon. *J Arthroplasty*, 33(11), 3379-3382 e3371. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.07.002>
- Trauer, J. M., Qian, M. Y., Doyle, J. S., Rajaratnam, S. M. et Cunnington, D. (2015, Aug 4). Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 163(3), 191-204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>
- Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K. et Phillips, B. (2010, Oct). Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 33(10), 1373-1380. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.10.1373>
- Treves, N., Perlman, A., Kolenberg Geron, L., Asaly, A. et Matok, I. (2018, Mar 1). Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 47(2), 201-208. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx167>
- Tromp, A. M., Pluijm, S. M., Smit, J. H., Deeg, D. J., Bouter, L. M. et Lips, P. (2001, Aug). Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*, 54(8), 837-844. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00349-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00349-3)
- Urquhart, D. M., Edwards, E. R., Graves, S. E., Williamson, O. D., McNeil, J. J., Kossmann, T., Richardson, M. D., Harrison, D. J., Hart, M. J., Cicuttini, F. M. et Victorian Orthopaedic Trauma Outcomes Registry Project, G. (2006, Feb). Characterisation of orthopaedic trauma admitted to adult level 1 trauma centres. *Injury*, 37(2), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2005.10.016>
- Van Ryswyk, E. et Antic, N. A. (2016, Oct). Opioids and Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, 150(4), 934-944. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.022>
- Veasey, S. C. et Rosen, I. M. (2019, Apr 11). Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*, 380(15), 1442-1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816152>
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H. M., Prolo, P., Trakada, G. et Chrousos, G. P. (2005). IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*, 12(3), 131-140. <https://doi.org/10.1159/000084844>

- Vijayan, V. K. (2012, Nov). Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*, 6(5), 557-566. <https://doi.org/10.1586/ers.12.44>
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P. et van der Goes, D. N. (2015, Apr). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156(4), 569-576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- Walia, H. K. (2019, Sep). Beyond heart health: Consequences of obstructive sleep apnea. *Cleve Clin J Med*, 86(9 Suppl 1), 19-25. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.04>
- Walia, H. K. et Mehra, R. (2019). Practical aspects of actigraphy and approaches in clinical and research domains. *Handb Clin Neurol*, 160, 371-379. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00024-2>
- Walker, M. P. et Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol*, 57, 139-166. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070307>
- Wang, H. X., Wang, L., Zhang, W. R., Xue, Q., Peng, M., Sun, Z. C., Li, L. P., Wang, K., Yang, X. T., Jia, Y., Zhou, Q. L., Xu, Z. X., Li, N., Dong, K., Zhang, Q., Song, H. Q., Zhan, S. Q., Min, B. Q., Fan, C. Q., Zhou, A. H., Guo, X. H., Li, H. B., Liang, L. R., Yin, L., Si, T. M., Huang, J., Yan, T. Y., Cosci, F., Kamiya, A., Lu, J. et Wang, Y. P. (2020). Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation for the Treatment of Chronic Insomnia: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Psychother Psychosom*, 89(1), 38-47. <https://doi.org/10.1159/000504609>
- Wang, J. P., Lu, S. F., Guo, L. N., Ren, C. G. et Zhang, Z. W. (2019, Nov). Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 98(44), e17708. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017708>
- Wang, Y. P. et Gorenstein, C. (2013, Oct-Dec). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*, 35(4), 416-431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
- Warren, A. M., Jones, A. L., Bennett, M., Solis, J. K., Reynolds, M., Rainey, E. E., Viere, G. et Foreman, M. L. (2016, Sep). Prospective Evaluation of Posttraumatic Stress Disorder in

- Injured Patients With and Without Orthopaedic Injury. *J Orthop Trauma*, 30(9), e305-311.
<https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000623>
- Watkins, L. R., Milligan, E. D. et Maier, S. F. (2003). Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*, 521, 1-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617561>
- Whibley, D., AlKandari, N., Kristensen, K., Barnish, M., Rzewuska, M., Druce, K. L. et Tang, N. K. Y. (2019, Feb 28). Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation. *Clin J Pain*.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000697>
- WHO, W. H. O.-. (2018). Global status report on road safety 2018.
file:///Users/GabrielleBeetz/Downloads/9789241565684-eng.pdf
- Wickwire, E. M., Williams, S. G., Roth, T., Capaldi, V. F., Jaffe, M., Moline, M., Motamedi, G. K., Morgan, G. W., Mysliwiec, V., Germain, A., Pazdan, R. M., Ferziger, R., Balkin, T. J., MacDonald, M. E., Macek, T. A., Yochelson, M. R., Scharf, S. M. et Lettieri, C. J. (2016, Apr). Sleep, Sleep Disorders, and Mild Traumatic Brain Injury. What We Know and What We Need to Know: Findings from a National Working Group. *Neurotherapeutics*, 13(2), 403-417. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0429-3>
- Williamson, O. D., Epi, G. D., Gabbe, B. J., Physio, B., Cameron, P. A., Edwards, E. R., Richardson, M. D. et Victorian Orthopaedic Trauma Outcome Registry Project, G. (2009, Feb). Predictors of moderate or severe pain 6 months after orthopaedic injury: a prospective cohort study. *J Orthop Trauma*, 23(2), 139-144.
<https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181962e29>
- Wiznia, D. H., Zaki, T., Leslie, M. P. et Halaszynski, T. M. (2018, Jul 10). Complexities of Perioperative Pain Management in Orthopedic Trauma. *Curr Pain Headache Rep*, 22(9), 58. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0713-5>
- Wren, A. A., Ross, A. C., D'Souza, G., Almgren, C., Feinstein, A., Marshall, A. et Golianu, B. (2019, Feb 21). Multidisciplinary Pain Management for Pediatric Patients with Acute and Chronic Pain: A Foundational Treatment Approach When Prescribing Opioids. *Children (Basel)*, 6(2). <https://doi.org/10.3390/children6020033>

- Wu, L. et Sun, D. (2017, Jun). Sleep duration and falls: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *J Sleep Res*, 26(3), 293-301. <https://doi.org/10.1111/jsr.12505>
- Xu, X., Wang, R., Sun, Z., Wu, R., Yan, W., Jiang, Q. et Shi, D. (2019, Jul). Trehalose enhances bone fracture healing in a rat sleep deprivation model. *Ann Transl Med*, 7(14), 297. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.73>
- Yang, B. R., Kim, Y. J., Kim, M. S., Jung, S. Y., Choi, N. K., Hwang, B., Park, B. J. et Lee, J. (2018, Jun). Prescription of Zolpidem and the Risk of Fatal Motor Vehicle Collisions: A Population-Based, Case-Crossover Study from South Korea. *CNS Drugs*, 32(6), 593-600. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0520-x>
- Yang, P. Y., Ho, K. H., Chen, H. C. et Chien, M. Y. (2012). Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother*, 58(3), 157-163. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(12\)70106-6](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(12)70106-6)
- Yarnitsky, D. (2015, Apr). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, 156 Suppl 1, S24-31. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58>
- Yu, L., Buysse, D. J., Germain, A., Moul, D. E., Stover, A., Dodds, N. E., Johnston, K. L. et Pilkonis, P. A. (2011, Dec 28). Development of short forms from the PROMIS sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. *Behav Sleep Med*, 10(1), 6-24. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.636266>
- Zhang, B. et Wing, Y. K. (2006, Jan). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29(1), 85-93. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.1.85>
- Zhang, J. M. et An, J. (2007, Spring). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 45(2), 27-37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zhu, L. et Zee, P. C. (2012, Nov). Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*, 30(4), 1167-1191. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.011>