

Université de Montréal

**Étude de la sensibilité baroréceptive en sommeil et à
l'éveil dans l'insomnie primaire chronique**

par

Lorraine Fradette

Sciences Biomédicales 2^o cycle

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences
en Sciences Biomédicales
option Recherche clinique biomédicale

décembre, 2008

© Lorraine Fradette, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Étude de la sensibilité baroréceptive en sommeil et à l'éveil dans l'insomnie primaire
chronique

présentée par :
Lorraine Fradette

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marie Dumont, président-rapporteur
Paola A Lanfranchi, directeur de recherche
Jacques de Champlain, membre du jury

Résumé

L'insomnie, une condition fréquemment retrouvée dans la population, se caractérise d'abord par une difficulté à initier ou à maintenir le sommeil et/ou par des éveils précoces le matin ou encore par un sommeil non-réparateur. Lorsqu'elle n'est pas accompagnée par des troubles psychiatriques ou médicaux ou un autre trouble de sommeil et qu'elle perdure plus de 6 mois on parle alors d'insomnie primaire chronique. Selon certains, cette condition serait associée à un état d'hyperéveil caractérisé par une augmentation de l'activité autonome sympathique durant le sommeil et l'éveil.

Le baroréflexe est un important mécanisme de contrôle à court terme des fluctuations de la tension artérielle (TA) et de la fréquence cardiaque agissant sur le cœur et les vaisseaux sanguins par l'entremise du système nerveux autonome. On appelle sensibilité baroréceptive (SBR) la capacité du baroréflexe de réagir et de contrôler les fluctuations de TA en modulant le rythme cardiaque. De manière générale, la SBR serait augmentée durant la nuit par rapport à la journée. Aussi, il semblerait que le baroréflexe soit impliqué dans le phénomène de baisse physiologique de la TA pendant la nuit. Or, des données de notre laboratoire ont démontré une augmentation de la TA systolique au cours de la nuit ainsi qu'une atténuation de la baisse nocturne de TA systolique chez des sujets avec insomnie primaire chronique comparé à des témoins bons dormeurs. De plus, il a été démontré que le baroréflexe était altéré de façon précoce dans plusieurs troubles cardiovasculaires et dans l'hypertension artérielle. Or, il semblerait que l'insomnie soit accompagnée d'un risque accru de développement de l'hypertension artérielle. Ces études semblent aller dans le sens d'une altération des mécanismes de régulation de la TA dans l'insomnie. Par ailleurs, une réduction de la SBR serait aussi impliquée dans des états associés à une augmentation de l'activité autonome sympathique. Ainsi, nous nous sommes demandé si le baroréflexe pouvait constituer un des mécanismes de contrôle de la TA qui serait altéré dans l'insomnie et pourrait être impliqué dans l'augmentation de l'activité sympathique qui semble accompagner l'insomnie. Jusqu'à présent, le baroréflexe reste inexploré dans l'insomnie.

L'objectif principal de ce mémoire était d'évaluer de façon non-invasive la SBR à l'éveil et en sommeil chez 11 sujets atteints d'insomnie primaire chronique comparé à 11 témoins bons dormeurs. L'évaluation du baroréflexe a été effectuée de façon spontanée par la méthode de l'analyse en séquence et par le calcul du coefficient alpha obtenu par l'analyse spectrale croisée de l'intervalle RR et de la TA systolique. De façon concomitante, les paramètres de la variabilité de l'intervalle RR en sommeil et à l'éveil ont aussi été comparés chez ces mêmes sujets.

Aucune différence significative n'a été notée au niveau des index de la SBR entre le groupe d'insomniaques et celui des bons dormeurs, à l'éveil ou en sommeil. Cependant, on observe des valeurs légèrement plus faibles de la SBR chez les insomniaques ayant mal dormi (efficacité de sommeil (ES) < 85%) comparés aux insomniaques ayant bien dormi (ES ≥ 85%) à la nuit expérimentale durant l'éveil et en sommeil. Par ailleurs, aucune différence n'a été notée entre le groupe d'insomniaques et celui des bons dormeurs au niveau des paramètres de la variabilité RR considérés (intervalle RR, PNN50, LF et HF en valeurs normalisées). En effet, les insomniaques tout comme les bons dormeurs semblent présenter une variation normale de l'activité autonome en sommeil, telle que représentée par les paramètres de la variabilité RR.

Ces résultats préliminaires semblent suggérer que les mécanismes du baroréflexe sont préservés chez les sujets atteints d'insomnie primaire chronique tels que diagnostiqués de manière subjective. Cependant, il est possible qu'une altération des mécanismes du baroréflexe ne se révèle chez les insomniaques que lorsque les critères objectifs d'une mauvaise nuit de sommeil sont présents.

Mots-clés : Baroréflexe, insomnie, système nerveux autonome, sommeil

Abstract

Insomnia, one of the most common sleep complaint in the general population, is characterised firstly by a difficulty initiating or maintaining sleep and/or early awakenings or non-restorative sleep. Insomnia is defined as primary when not principally due to another medical or psychiatric condition or other sleep disorder, whereas a minimum of 6 months duration is required to define chronic insomnia. Some authors have hypothesized that insomnia is associated with a state of hyperarousal characterized by increased sympathetic activity during sleep and wakefulness.

The arterial baroreflex is an important mechanism providing continuous short term regulation of heart rate and blood pressure (BP) by means of the autonomic nervous system influences over the pacemaker and the peripheral circulation. Baroreflex sensitivity (BRS) is the baroreflex's capacity to react and control BP changes by adjusting the heart rate. BRS is known to be heightened during the night compared to daytime. Also, it seems that the baroreflex could be involved in the physiological day-to-night BP fall. Previous data from our laboratory demonstrated in subjects with chronic primary insomnia, higher night-time systolic BP and a significant attenuation of the physiologic day-to-night systolic BP fall compared to good sleepers. Besides, the baroreflex has been shown to be altered early in several cardiovascular diseases and to precede hypertension. Subjects with insomnia have been shown to have a higher likelihood to develop daytime hypertension. All of these findings point in the direction of altered BP regulatory mechanisms in insomnia. Furthermore, a reduction of BRS could be implicated in states where higher sympathetic autonomic activity is observed. We hypothesised that the baroreflex could be one of the BP control mechanisms which are altered in insomnia and could be involved in the heightened sympathetic activity observed in insomnia. To our knowledge, the baroreflex has never been investigated previously in insomnia.

The primary goal of this study was to investigate non-invasively BRS during wakefulness and sleep in 11 subjects with chronic primary insomnia compared to 11 good

sleepers. Baroreflex was investigated spontaneously by the sequence method and by the calculation of the alpha coefficient obtained by cross spectral analysis of RR interval and systolic BP. Simultaneously, RR interval variability components were also compared during wakefulness and sleep between the two groups.

No significant differences were found for indices of BRS between insomniacs and good sleepers during wakefulness and sleep. However, slightly lower values of BRS during wakefulness and sleep were noted in insomniacs with poor sleep (sleep efficiency (SE) $<85\%$) versus those with good sleep (SE $\geq 85\%$) at the experimental night. As a secondary finding, no differences were found between the insomniacs and the good sleepers for any of the RR variability components considered (RR interval, PNN50, LF and HF in their normalized units). Indeed, insomniacs like good sleepers exhibited normal variation of autonomic activity during sleep as depicted by the RR variability components.

Our preliminary results suggest that baroreflex mechanisms are preserved in subjects with a subjective complaint of chronic primary insomnia. Nevertheless, certain impairment may occur in insomniacs as a function of objective measures of poor sleep.

Keywords : Baroreflex, insomnia, autonomic nervous system, sleep

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre 1. Introduction.....	1
1.1 Généralités.....	1
1.2 Le système nerveux autonome, un survol.....	3
1.2.1 Composantes du système nerveux autonome.....	3
1.2.2 Anatomie du système nerveux autonome.....	5
1.2.3 Évaluation du système nerveux autonome par l'analyse de la variabilité cardiovasculaire.....	6
1.3 Baroréflexe.....	12
1.3.1 Définition et fonctionnement.....	12
1.3.2 Méthodes d'évaluation.....	13
1.4 Régulation autonome cardiovasculaire en sommeil.....	17
1.5 Insomnie.....	19
1.5.1 Définition de l'insomnie.....	19
1.5.2 Évaluation de l'insomnie.....	20
1.5.3 Prévalence de l'insomnie.....	22
1.5.4 Physiopathologie de l'insomnie.....	22
1.5.5 Prévalence de troubles cardiovasculaires dans l'insomnie.....	25
1.6 Résumé, objectifs et hypothèses.....	27
Chapitre 2. Article.....	29
Baroreflex sensitivity in chronic primary insomnia: preliminary results.....	29
Chapitre 3. Discussion.....	54

Bibliographie.....	62
Annexe 1	I
Annexe 2	III

Liste des figures

Figure 1.1 Le système nerveux autonome et ses deux branches principales, la division sympathique et la division parasympathique.....	p.4
Figure 1.2 Représentation d'un ECG normal.....	p.6
Figure 1.3 Représentation d'un tachogramme.....	p.7
Figure 1.4 Représentation du spectre des fréquences de l'intervalle RR.....	p.8
Figure 1.5 Représentation de l'analyse spectrale de la variabilité RR, de la TA ainsi que de la respiration.....	p.11
Figure 1.6 Schéma représentant l'estimation de la SBR par la méthode en séquence....	p.14
Figure 1.7 Schéma représentant le calcul du coefficient alpha dans le domaine fréquentiel	p.16

Liste des abréviations

α : alpha

ACTH : hormone adrénocorticotrope

CRF : facteur de libération de la corticotropine

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

ES : efficacité de sommeil

FC : fréquence cardiaque

HF: *high frequency*, haute fréquence

Hz : Hertz

LF: *low frequency*, basse fréquence

mmHg : millimètre de mercure

ms: milliseconde

nu: unité normalisée

OR : rapport de cotes

PSD : *power spectral density*, puissance de densité spectrale

PSG : polysomnographie

Ps : puissance spectrale

SAOS : Syndrome de l'apnée obstructive du sommeil

SBR : sensibilité baroréceptive

SNA : système nerveux autonome

TA : tension artérielle

TAS : tension artérielle systolique

ULF: *ultra low frequency*, très basse fréquence

VLF: *very low frequency*, très basse fréquence

WASO: *wake after sleep onset*, éveil après l'endormissement

À mes parents, Rachel et André

Remerciements

Ces deux années de maîtrise auront été pour moi un lieu d'apprentissage dynamique et stimulant qui m'a permis de relever de nouveaux défis et de mettre en pratique des connaissances nouvelles. Ainsi, j'aimerais remercier tout particulièrement ma directrice de maîtrise, Paola Lanfranchi pour son aide, sa persévérance et sa ténacité. Dans les moments d'obscurité elle a su m'éclairer et me redonner courage par son enthousiasme et son incroyable capacité à tenir tête à l'adversité.

J'aimerais aussi remercier chaleureusement tout le personnel du Centre d'Étude du Sommeil avec qui j'ai partagé ces deux années de maîtrise. Plus particulièrement, je remercie Jean Paquet pour son aide précieuse avec les statistiques et la traditionnelle soirée de bowling, Gaétan Poirier pour ses connaissances en informatique, Mireille Charron pour son écoute et son aide, et finalement Marie Dumont et Dominique Petit, pour les conseils précieux et leur encadrement. Je remercie aussi tous les techniciens et techniciennes du laboratoire du sommeil de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal qui ont fait preuve d'efficacité et de savoir faire dans les moments difficiles.

Je remercie la Fondation J.A.-DeSève pour son support financier qui m'a permis de réaliser ces deux années de maîtrise.

Enfin, je remercie de tout mon cœur ma famille pour son amour et son soutien inconditionnel.

Chapitre 1. Introduction

1.1 Généralités

Le sommeil occupe une grande part de notre vie, soit le tiers pour la majorité des gens. Son importance aussi bien sur le plan cognitif que physiologique est fondamentale. Contrairement à la croyance populaire, le sommeil ne se résume pas à une suspension des activités conscientes mais est également le lieu de toute une série de phénomènes physiologiques indispensables à notre bon fonctionnement voire même à notre survie. Le sommeil est constitué de plusieurs stades qui s'enchaînent tout au long de la nuit. On y distingue le sommeil lent (stades 1 à 4) et le sommeil paradoxal. L'endormissement se fait généralement en stade 1 et à mesure que le sommeil progresse il évoluera à travers les stades plus profonds de sommeil lent (stades 2 jusqu'à 4) jusqu'à ce qu'il soit interrompu périodiquement par le sommeil paradoxal et puis le cycle recommence environ 4 à 7 fois au cours de la nuit.

Un certain nombre de modifications au niveau cardiovasculaire, respiratoire et métabolique qui accompagnent le sommeil sont dues à l'action du système nerveux autonome (SNA), branche du système nerveux qui est responsable des fonctions végétatives. Les influences autonomiques sont présentes à l'intérieur même du cycle éveil-sommeil en association avec l'architecture du sommeil. Ainsi, la relation qui existe entre le sommeil et le SNA est très étroite.

Pour la plupart d'entre nous, le sommeil nous permet de se sentir frais et dispos au réveil et de mieux accueillir toutes les activités journalières que nous devons entreprendre. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi. La majorité des individus auront fait au cours de leur vie l'expérience de quelques nuits d'insomnie. Que ce soit pour un étudiant qui ne réussit pas à trouver le sommeil à cause d'un examen le lendemain ou une mère de famille qui doit subvenir seule aux besoins de ses enfants, la vie présente un millier de situations qui peuvent parfois nous empêcher de trouver le sommeil. Cependant, lorsque les mauvaises nuits de sommeil deviennent répétitives elles peuvent poser un réel fardeau pour l'individu.

Le SNA est un médiateur important de la réponse physiologique au stress qui est souvent exacerbée chez les individus qui font de l'insomnie. Aussi, étant donnée la relation étroite qui existe entre le sommeil et le SNA on peut se demander de quelle nature est son implication dans la phénoménologie de l'insomnie.

1.2 Le système nerveux autonome, un survol.

Le SNA est la partie du système nerveux qui contrôle les fonctions viscérales. Il gouverne les fonctions involontaires et végétatives en réaction aux variations telles que la température, le repas, le stress ou le sommeil. Ses fonctions sur le plan physiologique sont donc nombreuses. Du cœur aux bronches en passant par le système digestif jusqu'aux muscles de la vessie, le SNA régule ainsi plusieurs fonctions dont la tension artérielle (TA), la fréquence cardiaque (FC), le débit cardiaque, la contractilité cardiaque, la sécrétion et la motilité gastro-intestinale, la respiration, la sudation, la température corporelle et bien plus encore.

1.2.1 Composantes du système nerveux autonome

Le SNA est localisé dans la moelle épinière, le tronc cérébral et l'hypothalamus et opère le plus souvent par des réflexes viscéraux (1). Il est divisé en 2 composantes majeures : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique (Figure 1.1). Le système nerveux sympathique aussi appelé en anglais *fight or flight system* est le système de secours ou de survie. C'est le système qui est responsable de mobiliser les ressources de l'organisme. En quelque sorte, il aiguise les sens. Les pupilles et les bronches se dilatent, la digestion ralentit pour faire place à un plus grand apport sanguin aux muscles squelettiques, le pancréas libère l'insuline et du glucagon et les tissus adipeux relâchent leurs acides gras pour une plus grande mobilisation de l'énergie. Le cœur augmente sa force et sa fréquence de contraction ce qui augmente le rythme cardiaque et la TA. Le système nerveux parasympathique est la branche du SNA qui restaure l'énergie et intervient surtout dans des états de calme relatif. Sous son effet, les pupilles s'accommodent à une vision de proche, les bronches se resserrent et la digestion reprend pour permettre l'emmagasinement d'énergie. Le cœur diminue sa force et sa fréquence de contraction ce qui ralentit le rythme cardiaque et diminue la TA.

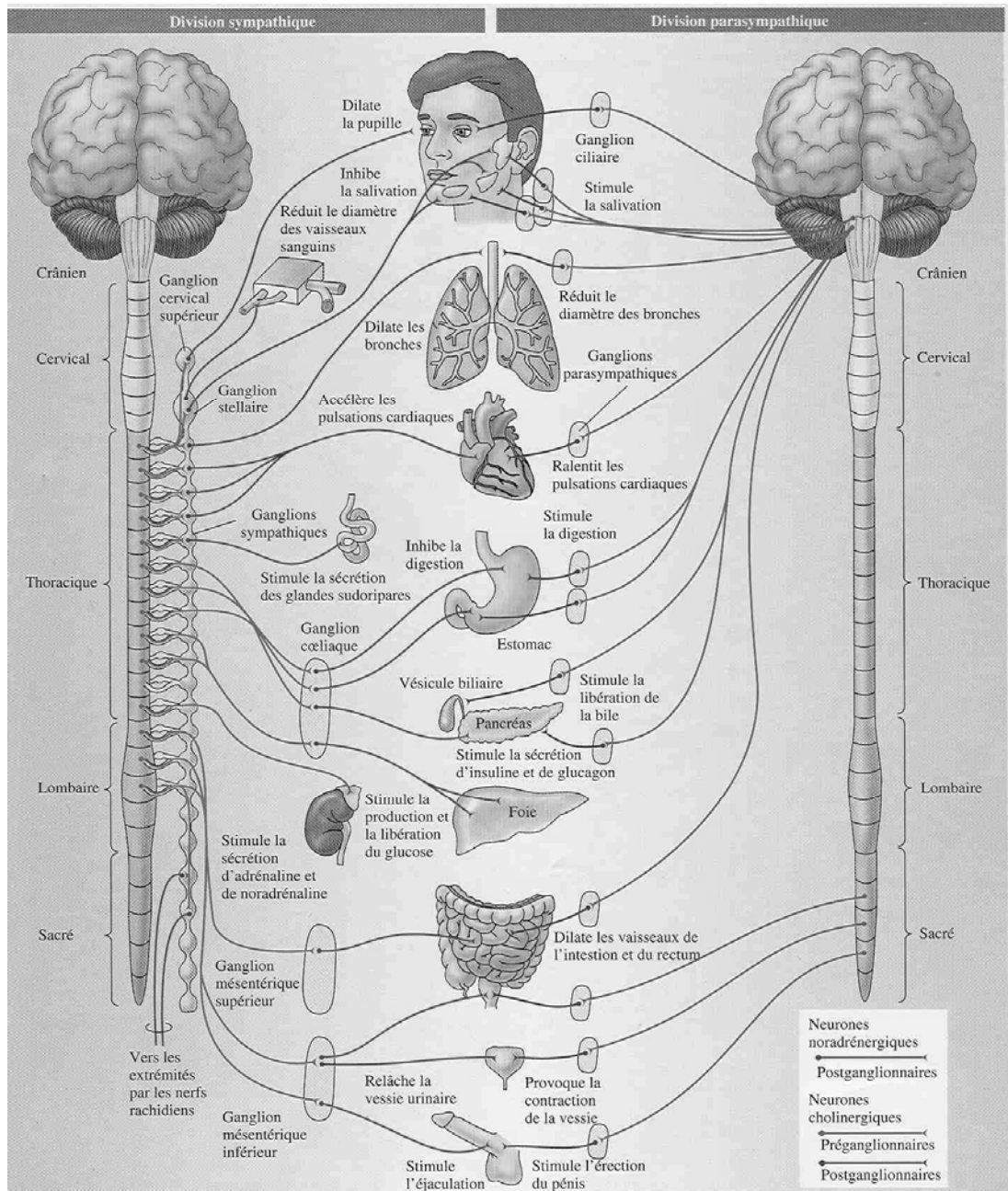


Figure 1.1 Le SNA et ses deux branches principales, la division sympathique et la division parasympathique. Tirée du Neurosciences, p.445 (1)

Ces deux composantes du SNA ne sont jamais totalement absentes d'une situation à l'autre mais plutôt agissent de façon dynamique formant comme une balance qui tantôt penche plus d'un côté ou de l'autre.

1.2.2 Anatomie du système nerveux autonome

Les neurones sympathiques sont localisés dans la moelle épinière où ils se disposent en une colonne de neurones pré-ganglionnaires qui s'étend au niveau thoracique et lombaire et que l'on appelle colonne intermédiolatérale de la corne latérale. Les axones des neurones pré-ganglionnaires sympathiques rejoignent ensuite la chaîne de ganglions paravertébraux située tout près de la colonne vertébrale et s'étirant sur presque toute sa longueur où elles font synapse avec les neurones ganglionnaires. De là les fibres sympathiques deviennent post-ganglionnaires et auront pour cibles les différents viscères sous contrôle autonome ou seront dirigées vers d'autres ganglions dits prévertébraux des régions thoraciques, abdominales et pelviennes. De ces ganglions prévertébraux les fibres sympathiques post-ganglionnaires atteindront les organes cibles. Les neurones parasymphatiques sont localisés dans le tronc cérébral à partir des nerfs crâniens III, VII, IX et X (aussi appelé le nerf vague) ainsi que dans la région sacrée de la moelle. Les neurones pré-ganglionnaires parasymphatiques auront une distance beaucoup plus grande à parcourir que leurs homologues sympathiques puisque les ganglions parasymphatiques qu'ils vont innover sont situés à l'intérieur ou à proximité des organes qu'ils contrôlent. Les neurotransmetteurs sympathiques post-ganglionnaires sont de nature adrénérique. L'adrénaline et la noradrénaline qu'on appelle aussi catécholamines sont synthétisées dans les terminaisons nerveuses des fibres adrénériques et dans la médullosurrénale. Le neurotransmetteur parasymphatique est l'acétylcholine et est synthétisé dans les terminaisons nerveuses des fibres cholinériques. De façon générale, la transmission nerveuse des neurones pré-ganglionnaires parasymphatiques et sympathiques se fait par l'acétylcholine. C'est principalement au niveau post-ganglionnaire que l'on observe une distinction dans la transmission sympathique et parasymphatique, la première étant adrénérique et la seconde cholinérique. L'hypothalamus constitue le principal centre d'organisation des fonctions végétatives. Ses noyaux projettent sur le tronc cérébral et la moelle épinière de façon à orchestrer le contrôle sympathique et parasymphatique sur les viscères. Ainsi il maintient l'homéostasie grâce à un équilibre entre ces deux composantes du SNA.

1.2.3 Évaluation du système nerveux autonome par l'analyse de la variabilité cardiovasculaire

Au niveau cardiovasculaire, le SNA permet d'ajuster rapidement le rythme cardiaque, la contractilité du cœur ainsi que le tonus vasomoteur pour permettre un apport sanguin adéquat aux organes tout au long de notre existence. Cette homéostasie est possible grâce à un certain équilibre entre les forces sympathiques et parasympathiques qui innervent le nœud sinusal ou *pace-maker* cardiaque.

1.2.3.1 Variabilité cardiaque

Il est possible d'évaluer l'influence des composantes sympathiques et parasympathiques sur le nœud sinusal par une méthode non-invasive basée sur l'analyse à l'électrocardiogramme (ECG) de la variabilité du rythme cardiaque. La FC est par définition le nombre de battements cardiaques par minute. Or chaque battement de cœur est amorcé par une impulsion électrique provenant du nœud sinusal, qui se propage ensuite au reste du tissu cardiaque. La représentation électrocardiographique d'un battement de cœur est composée d'une onde P (dépolariation des oreillettes du cœur avant leur contraction), du complexe QRS (dépolariation des ventricules du cœur avant leur contraction) et d'une onde T (repolarisation des ventricules) comme illustré à la figure 1.2.

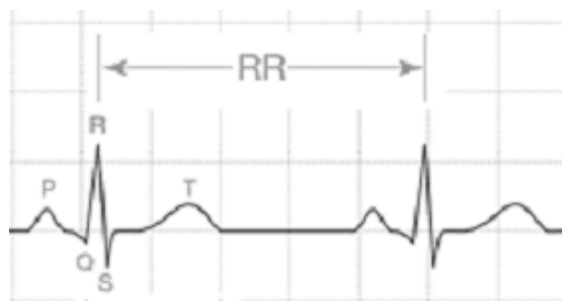


Figure 1.2 Représentation d'un ECG normal composé d'une onde P, du complexe QRS et d'une onde T. L'intervalle RR est le temps écoulé entre deux ondes R.

La fréquence cardiaque peut aussi se mesurer par le temps écoulé entre deux battements consécutifs qui à l'ECG est donné par l'intervalle de temps entre deux ondes R consécutives appelé intervalle RR. (Figure 1.2) La représentation de ces intervalles en fonction du temps se nomme tachogramme. (Figure 1.3) Puisque les composantes sympathiques et parasympathiques du SNA modulent le nombre d'impulsions électriques provenant du nœud sinusal et donc le rythme cardiaque, la variabilité de l'intervalle RR devient alors un marqueur électrocardiographique non invasif reflétant l'activité autonome sous-jacente sur le nœud sinusal.

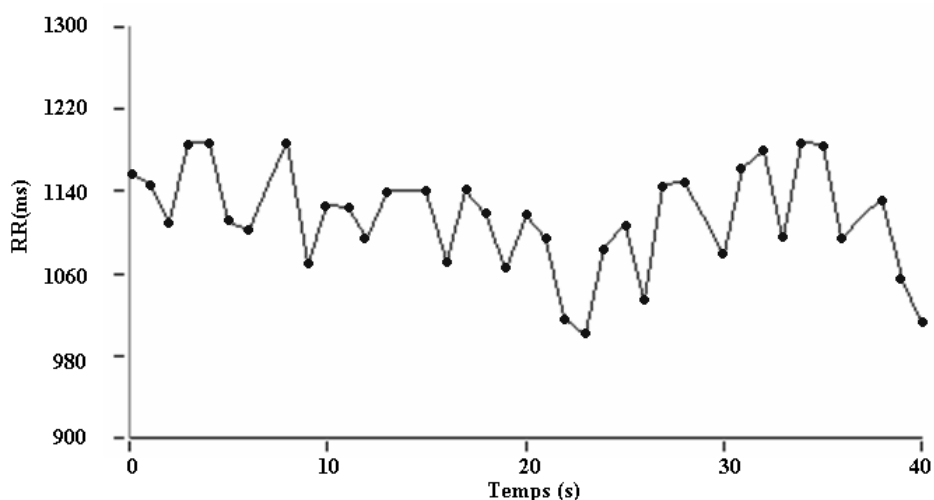


Figure 1.3 Représentation d'un tachogramme. Les intervalles RR (temps écoulé entre deux battements cardiaques) sont calculés à partir de l'ECG et représentés dans ce graphique par un point. Chaque point est relié pour donner une représentation visuelle de la variabilité du rythme cardiaque ou intervalle RR.

Il existe deux méthodes d'analyse non-invasive de la variabilité de l'intervalle RR, la première se situe dans le domaine temporel et la deuxième dans le domaine fréquentiel. (2-4) L'analyse dans le domaine temporel fait référence aux changements dans la FC et de sa réciproque, l'intervalle RR, au cours du temps. Dans le domaine temporel, les variables étudiées sont la moyenne et l'écart-type de l'intervalle RR, la variance et le pNN50 qui correspond au nombre de paires d'intervalles RR adjacents qui diffèrent de plus de 50 ms divisé par le nombre total d'intervalles RR. L'activité sympathique est responsable de la diminution de l'intervalle RR (donc augmentation de la FC) alors que l'activité

parasympathique favorisera une augmentation de l'intervalle RR. La variance comme son nom l'indique donne une idée de la variabilité du rythme cardiaque autour de la moyenne. Au niveau de l'analyse de la variabilité cardiaque dans le domaine fréquentiel, dont il sera discuté dans le paragraphe suivant, la variance est mathématiquement équivalente à la densité de la puissance totale du spectre des fréquences de l'intervalle RR. Aussi l'écart-type de l'intervalle RR i.e la racine carrée de la variance, est en quelque sorte le reflet de toutes les composantes cycliques responsables de la variabilité de l'intervalle RR. Tout comme la variance et l'écart-type le PNN50 permet d'avoir une idée de la variabilité du rythme cardiaque mais est aussi une mesure du tonus parasympathique (2).

L'analyse de la variabilité RR dans le domaine fréquentiel consiste à faire une description des fréquences d'oscillation contenues dans le tachogramme de l'intervalle RR. En effet, le rythme cardiaque présente des oscillations au cours du temps qu'il est possible de décomposer en fréquences dont l'intensité ou la puissance peut donner un aperçu de l'activité sympathique et parasympathique sous-jacente. Dans l'analyse spectrale du tachogramme de l'intervalle RR sur des enregistrements de courte durée (2 à 5 minutes) il est possible de distinguer 3 composantes du spectre des fréquences : VLF (Very Low Frequency), LF (Low Frequency) et HF (High Frequency). (Figure 1.4) Les enregistrements de plus longue durée permettent de relever en plus des 3 composantes mentionnées les ULF (Ultra Low Frequency). Ces composantes spectrales sont évaluées en termes de fréquence (Hertz; Hz) et d'amplitude ou de puissance ce qui correspond à l'aire sous la courbe de chaque composante spectrale. La puissance est exprimée en millisecondes au carré (ms^2). La densité de la puissance spectrale ou *power spectral density* (PSD) en anglais exprime comment la puissance se distribue en fonction de la fréquence. Comme mentionné plus haut, elle est aussi mathématiquement équivalente à la variance de l'intervalle RR.

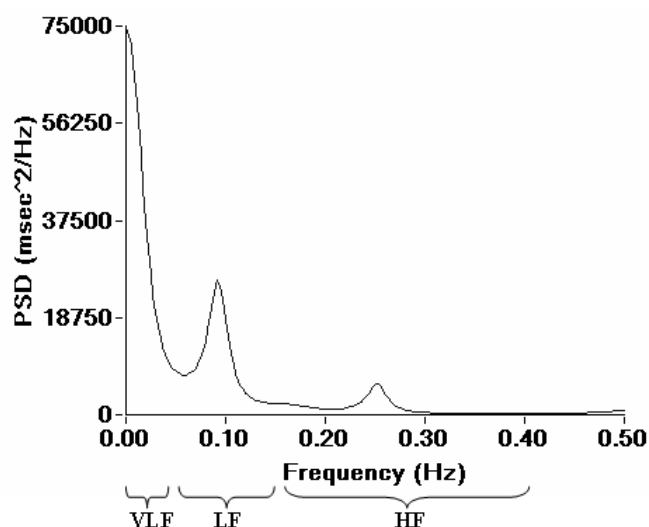


Figure 1.4 Représentation du spectre des fréquences de l'intervalle RR avec ses 3 composantes: très basse fréquences (VLF :0-0.04 Hz), basse fréquences (LF :0.04-0.15 Hz) et haute fréquences (HF :0.15-0.4 Hz). On retrouve en abscisse une échelle de fréquence en Hz et en ordonnée une échelle exprimant la densité de la puissance spectrale (PSD) en ms^2/Hz .

Il est aussi possible d'exprimer la puissance dans les LF et les HF en valeur normalisée (nu) en divisant la puissance de chacune de ces composantes par la puissance totale du spectre de fréquence dont on a soustrait la puissance correspondant aux VLF et en les multipliant par 100 (5). La normalisation s'avère utile lorsque l'on compare des sujets dont la puissance totale diffère de façon importante. Elle est aussi très utile pour évaluer les changements intra-individuels du SNA dans différentes conditions physiologiques, par exemple à travers différents stades de sommeil. La distribution de la puissance et la fréquence centrale de LF et HF varient en fonction des changements dans la modulation autonome du rythme cardiaque (2). La signification physiologique des VLF (0-0.04 Hz) jusqu'à ce jour ne semble pas être encore élucidée (2). Par contre, certains ont avancé que les VLF pourraient traduire des mécanismes de régulation à long terme liés à la thermorégulation (6) ou encore à la vasomotricité (7). Si les basses fréquences (LF; 0.04-0.15 Hz) sont considérées par la majorité comme un marqueur de l'activité sympathique (2;8), certains considèrent plutôt qu'elles sont une combinaison des activités sympathique et parasympathique. (3) Les hautes fréquences (HF; 0.15-0.4) sont sensibles au rythme de la respiration. Au niveau de la FC, elles seraient associées à l'action du nerf vague sur le

cœur. (Figure 1.5) Elles sont donc généralement définies comme étant des marqueurs de la modulation parasympathique (2;4;8), alors que le ratio LF/HF est un index quantitatif reflétant la balance sympathovagale.

1.2.3.2 Variabilité de la tension artérielle

Le SNA agit de concert sur le cœur et les vaisseaux sanguins de façon à maintenir un apport sanguin compatible avec les demandes de l'organisme. L'influence du SNA se reflète donc aussi dans la TA. La TA est essentiellement une mesure de la force qu'exerce le sang sur chaque unité de surface de la paroi vasculaire. Au repos la TA oscille entre un maximum systolique et un minimum diastolique, l'éjection cardiaque étant un phénomène intermittent. La TA systolique (TAS) est essentiellement due à la pression qu'exerce le volume d'éjection systolique du cœur sur le système artériel alors que la TA diastolique (TAD) dépend de la compliance du système artériel (9). La zone de normalité en ce qui concerne la TA est de ≤ 129 mmHg à la systolique et ≤ 84 mmHg à la diastolique (10). Les valeurs supérieures de la normale sont entre 130 et 139 mmHg à la systole et 85 et 89 mmHg à la diastole. Lorsque la TA est égale ou supérieure à 140 mmHg à la systole et 90 à la diastole on dit que l'individu fait de l'hypertension (10). Ainsi, une TA excédant 140 mmHg à la systole et 90 mmHg à la diastole devrait être traitée pour réduire les risques concomitants de maladies cardiovasculaires (10). Cependant des altérations dans la régulation autonome cardiaque ont été décelées chez des individus présentant des valeurs élevées de TA à l'intérieur des limites de la normalité (11).

La TA comme l'intervalle RR a une variabilité spontanée au cours du temps pour laquelle il est possible de détecter des composantes rythmiques. L'analyse de la variabilité de la TA dans le domaine temporel inclut : la TA moyenne, son écart-type et sa variance. De manière générale, l'activité sympathique provoque une augmentation de la TA alors que l'activité parasympathique favorisera une diminution de la TA. L'oscillation dans les LF de la TA seraient essentiellement secondaire à une oscillation du tonus sympathique vasomoteur (12) et serait donc associée à une activation du système sympathique (6;8;13). Les HF sont quant à elles dues à une oscillation du débit cardiaque qui serait d'origine

mécanique et reliée à la respiration constituant ainsi un indice de l'activité parasymphatique (14;15). (Figure 1.5)

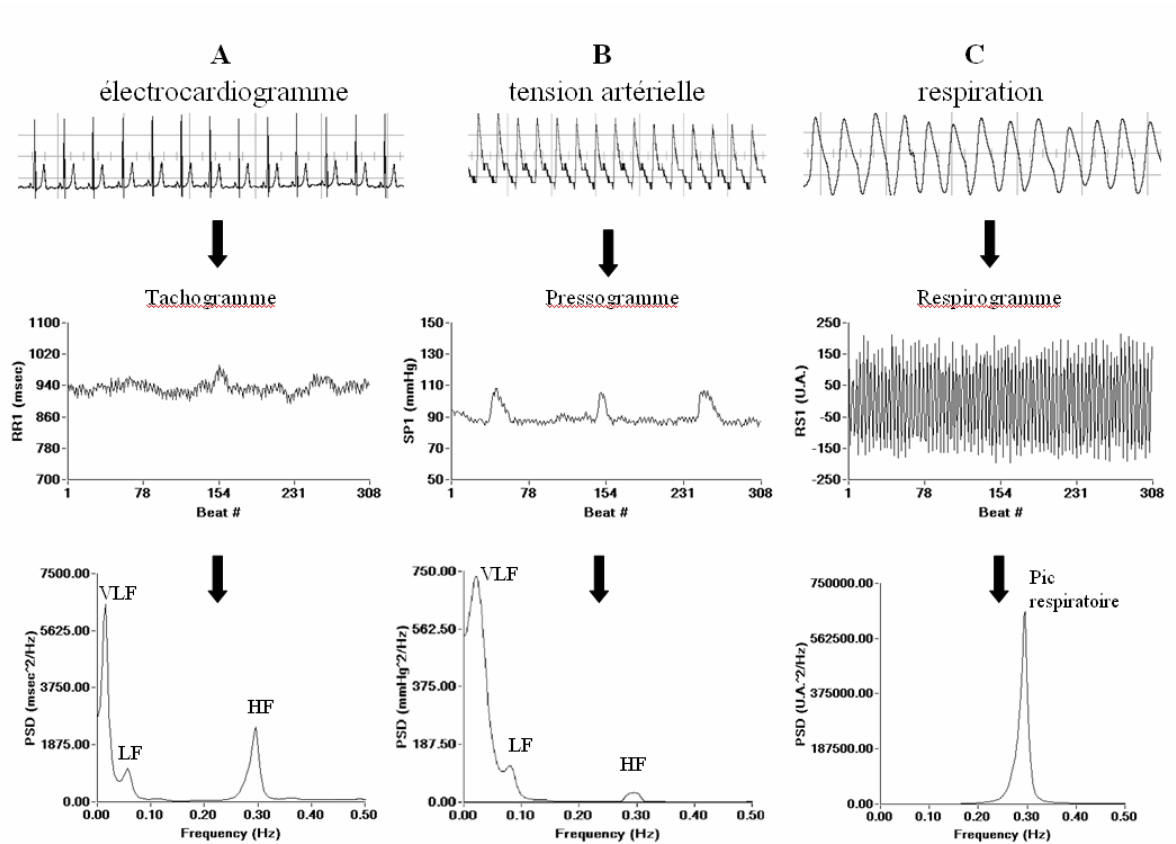


Figure 1.5 Représentation de l'analyse spectrale de la variabilité RR (A), de la TA (B) ainsi que de la respiration (C). L'analyse spectrale du tachogramme de l'intervalle RR, du pressogramme de la TA et du respirogramme de la respiration permet d'en extraire les fréquences d'oscillation. Le spectre de fréquences de l'intervalle RR et de la TA permet de distinguer des composantes qui oscillent plus ou moins à la même fréquence au niveau des bandes des VLF, des LF et des HF. Le spectre de fréquence respiratoire présente un pic de fréquence, dans la bande des HF, qui correspond à la fréquence de la respiration. Cette oscillation est aussi perceptible dans la variabilité de l'intervalle RR et de la TA et se retrouve au niveau des HF de leur spectre de fréquence.

1.3 Baroréflexe

1.3.1 Définition et fonctionnement

Le baroréflexe est un puissant mécanisme de contrôle à court terme de la TA faisant partie du SNA. Ce réflexe autonome permet de minimiser rapidement les fluctuations de TA en la maintenant près de son niveau opérationnel normal. Le baroréflexe permet ainsi de garantir un apport adéquat en sang oxygéné aux tissus et organes. Il opère à l'aide de barorécepteurs situés dans la paroi de chaque artère carotide et au niveau de la paroi de la crosse aortique. Ces barorécepteurs sont capables de détecter les variations de volémie et de pression transmurale par des terminaisons nerveuses ramifiées qui sont stimulées lorsqu'étirées. Les signaux transmis par les barorécepteurs des sinus carotidiens empruntent la voie du nerf de Hering et ensuite celui du nerf glossopharyngien pour aboutir dans le noyau du tractus solitaire du bulbe rachidien. Les signaux issus de la crosse aortique empruntent pour leur part, la voie des nerfs pneumogastriques (empruntant le trajet du nerf vague) et sont transmis également au tractus solitaire du bulbe rachidien. De manière générale, lorsqu'il y a un changement de TA les barorécepteurs le détectent et envoient des signaux nerveux au système nerveux central qui envoie en retour, par la voie du SNA des signaux de rétroaction à la circulation qui résultent en la stabilisation de la pression. Le noyau du tractus solitaire est relié au noyau moteur dorsal du vague par le biais d'interneurones activateurs et au centre vasomoteur bulbaire par l'intermédiaire d'un neurone inhibiteur. De plus, il reçoit des afférences de l'hypothalamus. À l'état basal les afférences en provenance du baroréflexe exercent une activité permanente sur le noyau du tractus solitaire ce qui provoque un effet bradycardisant par l'activation du noyau dorsal vague et un effet vasodilatateur par l'inhibition du centre vasomoteur et de la voie bulbospinale sympathique (16). Une augmentation de TA au dessus du seuil d'excitation des barorécepteurs entraînera une augmentation de l'activité nerveuse afférente produisant une plus grande activation du tonus vagal cardiomodérateur et une plus grande inhibition des centres vasomoteurs bulbaire. En d'autres mots, une augmentation de TA déclenchera un réflexe parasympathique cardiaque et une inhibition sympathique cardiaque et

périphérique se traduisant par une diminution de la fréquence et de la force des contractions cardiaques ainsi que par une vasodilatation des veines et des artérioles dans tout le système circulatoire périphérique. Par conséquent, suite à une augmentation de TA le baroréflexe aura déclenché par voie réflexe une diminution de la FC et de la TA jusqu'à son niveau de base. À l'inverse, une diminution de la TA lèvera l'inhibition sympathique exercée par le centre vasomoteur et diminuera les effets parasympathiques cardiaques du vague pour ainsi augmenter la FC, le débit cardiaque et la résistance périphérique ce qui aura pour effet de remonter la TA vers la normale. Ceci étant dit, le baroréflexe a un rôle à peu près nul dans la régulation de la TA à long terme. En effet, les barorécepteurs s'adaptent ou se réajustent face aux variations de TA qui se prolongent plus de quelques jours. Par exemple, si la TA monte depuis une valeur normale de 100 mmHg jusqu'à 160mmHg, dans un premier temps, les barorécepteurs émettront des influx de façon très fréquente puis la fréquence des influx émis diminuera à mesure que la situation se prolonge jusqu'à ce qu'elle redevienne comme à son état de base bien que la TA moyenne reste plus élevée.

1.3.2 Méthodes d'évaluation

Les méthodes d'évaluation du baroréflexe reposent essentiellement sur l'association linéaire entre l'intervalle RR et la TA (17). On appelle sensibilité baroréceptive (SBR) la capacité du baroréflexe de réagir et de contrôler les fluctuations de TA en modulant le rythme cardiaque. On détermine la SBR ou l'index de fonctionnement du baroréflexe par le degré de changement dans l'intervalle RR (intervalle entre deux battements cardiaques) pour une unité de changement de TAS donnée. Les méthodes classiques d'évaluation de la SBR en laboratoire évaluent la réponse réflexe en intervalle RR au changement de TA induit par l'application d'un stimulus externe. Ces méthodes sont mécaniques, telles que la manœuvre de Valsalva et la table basculante, ou pharmacologiques par l'injection de substances vasoactives telle que la phényléphrine. Des méthodes plus modernes font appel à l'évaluation de la SBR de manière spontanée et non-invasive (18). Ces techniques ont l'avantage de permettre l'évaluation de la SBR en dehors des conditions contrôlées d'un laboratoire et sont donc plus compatibles avec l'évaluation de la SBR dans un

environnement normal au cours de la vie de tous les jours. Les plus connues sont l'analyse en séquence et le calcul du coefficient alpha (19).

1.3.2.1 Méthode de l'analyse en séquence

Dans le domaine temporel, la méthode de l'analyse en séquence permet de quantifier l'association linéaire entre les changements de TAS et les changements dans l'intervalle RR induits par le baroréflexe (20). Cette technique est basée sur l'identification informatisée de séquences de battements consécutifs où les changements de TAS sont suivis d'un changement cohérent dans l'intervalle RR (21-23). Ainsi, des séquences spontanées de trois battements consécutifs ou plus caractérisées par une augmentation progressive de la TA suivie d'une augmentation de l'intervalle RR (+TAS/+RR) et vice versa d'une diminution progressive de la TAS suivie d'une diminution de l'intervalle RR (-TAS/-RR) sont automatiquement détectées. La pente de la ligne de régression qui relie la TAS et l'intervalle RR (exprimée en ms/mmHg) est considérée comme étant un index de la SBR(20). (Figure 1.6)

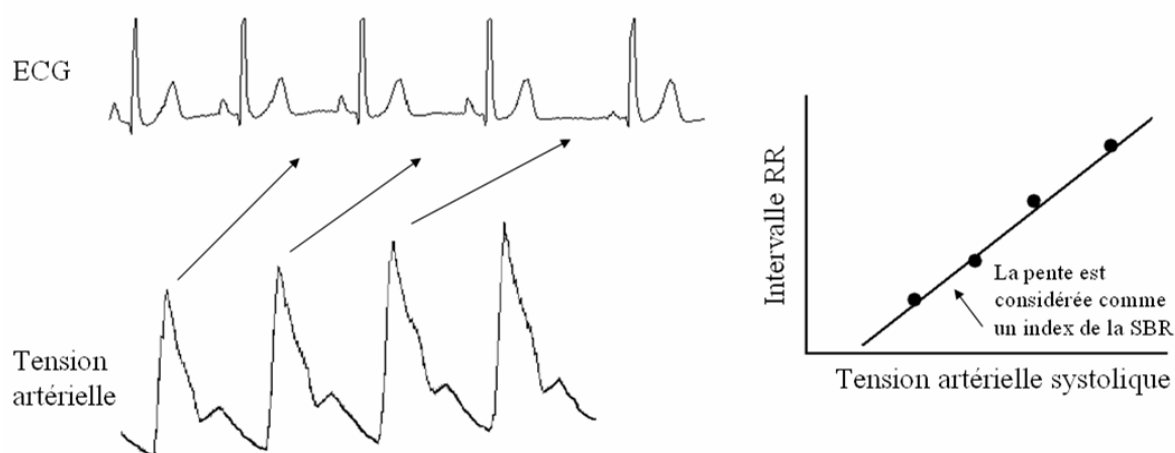


Figure 1.6 Schéma représentant l'estimation de la SBR par la méthode en séquence. Chaque point sur la pente correspond au couplage d'un intervalle RR et de sa correspondance en TAS. Ces points une fois reliés forment une ligne de régression dont la pente est considérée comme index de la SBR.

1.3.2.2 Coefficient alpha

Une seconde méthode d'évaluation du baroréflexe est basée sur l'analyse spectrale croisée des signaux de l'ECG (tachogramme) et de la TAS (pressogramme) (24). Comme mentionné plus haut, la variabilité de la FC et de la TAS peut se traduire, par l'analyse spectrale, en fréquences d'oscillation spécifiques : les VLF, les LF et les HF. Cette méthode est donc basée sur le couplage linéaire entre l'intervalle RR et la TAS dans le domaine fréquentiel. La relation linéaire qui existe entre l'intervalle RR et la TAS dans le domaine fréquentiel peut s'exprimer par ce qu'on appelle la cohérence. Elle représente le degré de similitude entre le patron spectral de l'intervalle RR et celui de la TAS. Une cohérence parfaite entre l'intervalle RR et la TAS au niveau fréquentiel où les deux patrons spectraux sont presque calqués l'un sur l'autre est égale à 1. Cependant, on considèrera une cohérence entre l'intervalle RR et la TAS excédant 0.5 comme suffisante (14). Ainsi, lorsque la cohérence entre l'intervalle RR et la TAS excède 0.5, par analyse spectrale croisée de ces deux signaux il est possible d'obtenir un index appelé coefficient alpha (α) qui est calculé à partir de la racine carré du ratio de la puissance spectrale (P_s) de l'intervalle RR et de la TAS dans une bande de fréquence spécifique. Le coefficient alpha peut donc être calculé dans les LF (0.04 ± 0.15 Hz) et dans les HF (0.15 ± 0.45 Hz).

$$\alpha_{LF} = \sqrt{P_{sRR_{LF}}/P_{sTAS_{LF}}} \quad \text{ou} \quad \alpha_{HF} = \sqrt{P_{sRR_{HF}}/P_{sTAS_{HF}}}$$

Lorsque la cohérence entre l'intervalle RR et la TAS est suffisante, le ratio entre la P_s de l'intervalle RR et la TAS dans une bande de fréquences spécifiques reflètera entre autre le fonctionnement du baroréflexe. Le coefficient alpha (exprimé en ms/mmHg) est donc considéré comme étant un index de la SBR. (Figure 1.7) De manière générale plus le coefficient alpha est élevé meilleure est la SBR. De la même façon, plus la pente de la ligne de régression qui relie l'intervalle RR et la TAS, dans la méthode de l'analyse en séquence, est élevée meilleure sera la SBR. Cependant, il n'existe pas de valeur de référence ou de zone de normalité en ce qui concerne la SBR calculée par ces deux méthodes.

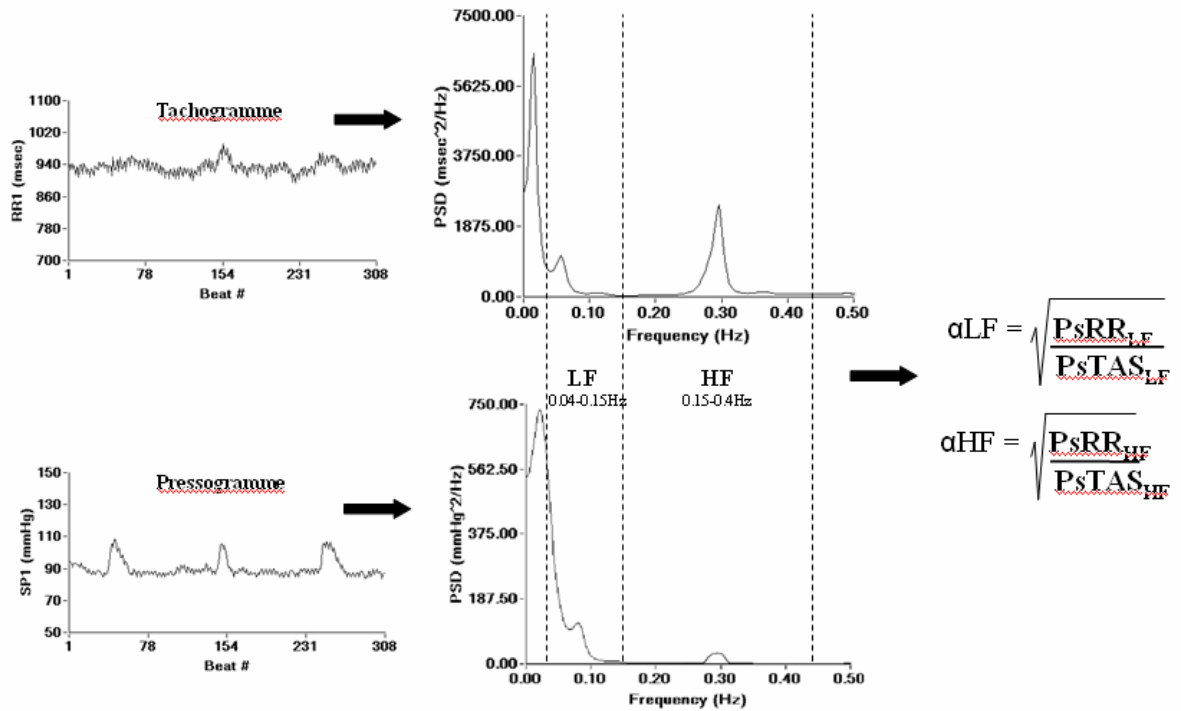


Figure 1.7 Schéma représentant le calcul du coefficient alpha dans le domaine fréquentiel. En haut, à gauche le tachogramme de l'intervalle RR et en bas le pressogramme de la TAS. L'analyse spectrale permet de décomposer les fréquences d'oscillations de l'intervalle RR et de la TAS. Le coefficient alpha est donné par la racine carrée de la Ps de l'intervalle RR divisée par celle de la TAS dans une bande de fréquence spécifique, les LF (0.04-0.15Hz) et les HF (0.15-0.4Hz). Ces index sont représentatifs de la SBR.

1.4 Régulation autonome cardiovasculaire en sommeil

Le passage de l'état de veille à celui du sommeil est la cause d'un changement drastique au niveau de la régulation autonome cardiovasculaire. De façon générale, le sommeil est accompagné d'une diminution physiologique de la FC et de la TA attribuable à une baisse de l'activité du système nerveux sympathique et à une augmentation de l'activité du système nerveux parasympathique par rapport à l'éveil. Le degré de diminution de la TA durant le sommeil, phénomène aussi appelé *dipping* en anglais, est d'au moins 10% comparé à la journée chez des individus normotendus (25;26). Aussi, cette diminution de TA semblerait être dépendante du cycle éveil-sommeil. En effet, des études faites en routine constante où le sommeil n'est pas permis n'ont pas trouvé de variations de la TA alors que la FC conserve une rythmicité endogène démontrée par sa baisse durant la nuit même en absence de sommeil (27;28).

Le sommeil lent est une période de stabilité sur le plan autonome cardiovasculaire. La FC et la TA diminuent en sommeil lent par rapport à l'éveil (29;30). À l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque on observe une diminution des oscillations dans les LF, marqueur de l'activité sympathique, et une augmentation de la puissance dans les HF, marqueur de l'activité parasympathique en sommeil lent (31-35). À mesure que le sommeil lent progresse de stades plus légers à des stades plus profonds, il y a une augmentation du tonus vagal traduite par une augmentation progressive de la puissance dans les HF (35). Le sommeil paradoxal, la période la plus active du sommeil, est accompagné d'une augmentation de la FC et de la pression artérielle par rapport au sommeil lent (29;30). L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque a démontré une augmentation de la composante LF et une diminution de la composante HF en sommeil paradoxal (31-35). Ainsi, contrairement au sommeil lent, le sommeil paradoxal semble se caractériser par une augmentation de l'activité sympathique et une diminution de l'activité parasympathique et ce particulièrement dans les périodes de sommeil paradoxal accompagnées de mouvements oculaires rapides dits phasiques (30;36).

Comme mentionné précédemment, la SBR quantifie la puissance avec laquelle le baroréflexe vient moduler le nœud sinusal en réaction à des fluctuations de TA. Il existe une différence dans la SBR entre le jour et la nuit. En effet, la SBR serait augmentée au cours de la nuit par rapport à la journée (37) et ce durant le sommeil (20;38;39). Le baroréflexe serait toutefois plus sensible aux augmentations de la TA qu'aux diminutions de la TA au cours du sommeil (40;41). Aussi, il semble y avoir une variation nocturne de la SBR à travers le sommeil même, au gré des différents stades qui le composent. La plupart des études portant sur le sujet ont trouvé une plus grande SBR en sommeil paradoxal (39-43). Cependant, la SBR a aussi été trouvée inchangée à travers l'éveil et les différents stades de sommeil (44).

Il semblerait qu'il y ait un lien entre le phénomène de diminution nocturne de TA et le baroréflexe. Dans une étude où la baisse nocturne de TA était supprimée par l'infusion continue de phényléphrine, les niveaux de TA observés durant le jour suivant étaient diminués ce qui suggérerait un mécanisme de contrepois du baroréflexe avec un changement de son seuil vers des niveaux de TA inférieurs (45). Une autre étude, celle de Guasti et collaborateurs (46), a rapporté chez des individus normotendus une association faible mais significative entre la baisse nocturne de TA diastolique et l'alpha LF, index de la SBR, mesuré dans la position couchée durant le jour ($r=0.26$, $p<0.05$). Ces études viennent supporter l'idée d'un lien entre le phénomène de diminution nocturne de TA et le baroréflexe. Il a aussi été suggéré que la baisse de FC et de TA observée pendant le sommeil puisse être reliée en partie à l'augmentation générale de la SBR observée durant le sommeil (38;39). Cependant peu d'études se sont clairement penchées sur la question. Une étude faite sur une population de sujets hypertendus n'a trouvé aucune différence significative entre la SBR mesurée de façon spontanée chez des sujets avec et sans baisse nocturne de TA quand ils étaient soit éveillés ou endormis (47). Par ailleurs, une étude ayant évalué de façon non invasive le baroréflexe durant la nuit chez des sujets normotendus atteints du syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) a trouvé une diminution de la SBR comparé à des témoins (48). Or, des études ont souvent observé chez des individus avec ce syndrome une atténuation de la baisse nocturne de TA (49;50).

1.5 Insomnie

1.5.1 Définition de l'insomnie

L'insomnie se définit par une difficulté à initier ou à maintenir le sommeil et/ou par des éveils précoces le matin, ou par un sommeil non-réparateur en dépit d'un temps suffisant passé au lit (51). Le terme insomnie est utilisé de bien des façons que ce soit dans le domaine médical ou dans la littérature populaire. Il est donc utile de clarifier de quoi il s'agit lorsque l'on parle d'insomnie. L'insomnie découle d'abord et avant tout d'une plainte. On se base donc sur la perception qu'a l'individu de son propre sommeil. Les symptômes de l'insomnie, soit la difficulté à initier et à maintenir le sommeil ou les éveils tôt le matin, peuvent être accompagnés de critères quantitatifs de fréquence et de sévérité. La fréquence détermine le nombre de fois où ces symptômes reviennent au cours d'une semaine par exemple, alors que la sévérité quantifie la gravité des symptômes, le niveau de difficulté que l'individu éprouve à maintenir le sommeil entre autre. La sévérité fait aussi référence aux répercussions diurnes de l'insomnie et au niveau d'insatisfaction du patient quant à la qualité et à la quantité de sommeil. L'insomnie peut être secondaire à une condition médicale, une maladie mentale telle que la dépression ou encore à l'abus de substance. Elle est alors générée par un facteur extrinsèque. Lorsque l'insomnie se présente seule, on dit qu'elle est primaire. Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV)(52) définit l'insomnie primaire selon 5 critères:

1. présence d'une plainte de difficulté à initier et à maintenir le sommeil ou l'expérience d'un sommeil non-réparateur qui perdure sur une période d'au moins un mois.

Les difficultés de sommeil :

2. sont cause de détresse, d'une détérioration sociale, occupationnelle ou dans d'autres champs de fonctionnement de l'individu;
3. ne surviennent pas exclusivement au cours d'un autre trouble du sommeil;
4. ne surviennent pas exclusivement au cours d'une maladie mentale;

5. ne sont pas dues à l'effet physiologique direct d'une substance ou d'une condition médicale.

Il n'y a toujours pas de consensus clair quant aux critères diagnostiques de l'insomnie à utiliser en recherche et il semble pour l'instant que l'approche privilégiée soit une combinaison des critères proposés par le DSM-IV et le *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (ICSD)* (53). Dans son rapport, l'American Academy of Sleep Medicine (54) s'est penchée sur la question. Ainsi, la classification de l'ICSD-2 concernant l'insomnie primaire semble valider les critères définis par le DSM-IV mentionnés ci-haut, en y ajoutant toutefois 2 éléments : les symptômes d'insomnie doivent survenir malgré des circonstances prédisposant au sommeil et ne peuvent être attribués à un horaire éveil/sommeil irrégulier ou à un trouble du rythme circadien (54).

Cependant, cette définition, bien qu'elle utilise un critère de durée des symptômes de l'insomnie, ne fait mention d'aucun critère de fréquence. Ainsi pour baliser la recherche sur l'insomnie il est généralement accepté d'utiliser en plus des critères diagnostiques cliniques, les critères quantitatifs suivant : une latence au sommeil ou une durée de l'éveil après l'endormissement (en anglais *wakefulness after sleep onset*, WASO) de plus de 30 minutes, et une fréquence d'au moins 3 nuits d'insomnie par semaine (55). Alors que le DSM-IV établit le critère de durée de l'insomnie à au moins un mois, on parlera d'insomnie chronique lorsque les symptômes d'insomnie perdurent depuis plus de 6 mois (51).

1.5.2 Évaluation de l'insomnie

L'évaluation de l'insomnie peut se faire de façon subjective par l'utilisation de questionnaires ou d'agendas de sommeil, et de façon objective par la polysomnographie (PSG) (56). L'agenda de sommeil est généralement rempli complété durant d'une semaine ou deux et permet d'obtenir une idée du patron subjectif de sommeil. L'individu y rapportera son heure de coucher, son heure de lever, le temps pris pour s'endormir, le nombre et la durée des éveils, la durée de sommeil, les siestes, la prise de médication pour dormir et même la présence de conséquences diurnes (57). Parmi les questionnaires les plus utilisés dans l'évaluation de l'insomnie on retrouve le *Pittsburgh Sleep Quality Index*

Scale (58) et le *Insomnia Severity Index* (59). Tous deux sont des questionnaires auto-administrés donc subjectifs. Le premier évalue la qualité de sommeil et ses perturbations sur un intervalle d'un mois. Le second évalue la perception que le patient a de son sommeil en visant les symptômes subjectifs et les conséquences de l'insomnie aussi bien que le degré de soucis ou de détresse causés par ces difficultés.

La PSG permet de mesurer objectivement le sommeil. Les critères diagnostiques de l'insomnie en PSG incluent une latence au sommeil (temps écoulé entre le coucher et l'endormissement) de plus de 30 minutes et/ou WASO de plus de 30 minutes, ainsi qu'une efficacité de sommeil (temps dormi divisé par la période de sommeil ou le temps passé au lit) de moins de 85% (54). Cependant, les plaintes d'insomnie telles que rapportées subjectivement ne sont pas toujours confirmées de manière objective par la PSG (60;61). De plus, plusieurs études ont observé peu ou pas de différences au niveau des critères PSG d'une mauvaise nuit de sommeil entre des sujets avec insomnie et des sujets bons dormeurs. (62-64). Il semblerait que la surestimation des difficultés de sommeil puisse être une caractéristique propre à l'insomnie (65). Comment expliquer cette divergence entre les mesures objectives et subjectives de sommeil? La PSG est généralement considérée comme l'étalon d'or pour mesurer le sommeil mais il semblerait qu'elle manque de sensibilité pour détecter les changements subtils de l'électroencéphalogramme (EEG) qui caractérisent l'insomnie. Ainsi, des études ayant utilisé l'analyse spectrale de l'EEG ou encore les potentiels évoqués ont su détecter ces changements subtils chez des individus avec insomnie chronique (66;67). Aussi, il peut arriver que la nuit passée en laboratoire ne reflète pas nécessairement les difficultés typiques de sommeil rencontrées à la maison (68). Enfin, il est possible d'expliquer cette divergence par l'existence d'un sous-type d'insomnie appartenant à la classification de l'ICSD que l'on appelle insomnie paradoxale et qui se définit par la présence d'une plainte subjective de sommeil non corroborée par des mesures objectives (54). Dans cette condition, l'individu semblerait avoir une mauvaise perception de son sommeil (*Sleep State Misperception*). Cependant, il n'existe pas encore de consensus en ce qui concerne la typologie de cette condition.

1.5.3 Prévalence de l'insomnie

L'insomnie est aisément le problème de sommeil le plus fréquemment retrouvé (56;69). Cependant, sa prévalence dans la population est fonction des critères utilisés pour la définir. Selon une revue récente des études épidémiologiques qui se sont penchées sur la question, la prévalence de l'insomnie varie entre 4.4 et 48% de la population générale (70). Ainsi, les études ayant investigué la présence d'une plainte d'insomnie sans tenir compte de critères quantitatifs tendent à rapporter les prévalences les plus élevées (71;72). À mesure que la définition d'insomnie devient plus stricte et qu'elle incorpore les éléments du diagnostic de l'insomnie primaire tel que défini par le DSM-IV, la prévalence diminue drastiquement pour atteindre 4 à 10% de la population (73;74). De plus, il semblerait que les femmes et les personnes âgées rapportent plus de difficultés de sommeil (75;76). On ne sait pas encore très bien pourquoi il en est ainsi chez les personnes âgées mais l'on peut supposer que le déclin fonctionnel qui accompagne l'âge serait responsable d'une diminution de l'efficacité des systèmes impliqués dans le contrôle du sommeil (77). La présence de nombreuses comorbidités médicales avec l'âge pourrait aussi être en cause. Parmi les raisons pouvant expliquer pourquoi les femmes rapportent plus de difficultés de sommeil on retrouve entre autre la ménopause. En effet, chez la femme la ménopause constitue une suite de transformations hormonales qui peut affecter le sommeil. Aussi une des plaintes les plus fréquemment retrouvées chez les femmes ménopausées est l'insomnie (78). Il y a aussi toute la question de l'attitude envers le sommeil et de la perception du sommeil qui peut être différente entre les hommes et les femmes.

1.5.4 Physiopathologie de l'insomnie

1.5.4.1 Modèle cognitif

L'insomnie est considérée comme un trouble de l'hyperéveil se manifestant la nuit et au cours de la journée (77). Ce serait cet état d'hyperéveil qui serait responsable de la perturbation de la continuité du sommeil ainsi que l'état d'hypervigilance observée durant

le jour. Présentement, quelques modèles ont été explorés pour tenter d'expliquer l'hyperéveil dans l'insomnie. Le modèle cognitif est l'un d'eux. Harvey (79) dans un article traitant du modèle cognitif de l'insomnie paru en 2002 en fait la description suivante. Brièvement, le modèle cognitif suggère que ce sont les soucis et la rumination par rapport aux stress de la vie qui viennent perturber le sommeil tout en créant des épisodes aigus d'insomnie. Une fois que l'individu éprouve ces difficultés de sommeil, les soucis se tournent vers les difficultés de sommeil elles-mêmes et sur leurs conséquences diurnes. L'insomnie devient alors un cercle vicieux. L'individu ayant d'abord eu des inquiétudes par rapport à des événements stressants de la vie devient ensuite inquiet de ne plus dormir ce qui aura pour effet de perpétuer ses difficultés de sommeil. L'insomnie passe alors d'une forme aiguë à une forme plus chronique. Les insomniaques auraient en effet tendance à considérer le nombre et l'impact des éléments stressants de leur vie comme plus importants et seraient plus éveillés d'un point de vue cognitif et somatique au moment d'aller au lit que des bons dormeurs (80).

1.5.4.2 Modèle physiologique

Un second modèle d'évolution de l'insomnie explique l'état d'hyperéveil par des facteurs physiologiques et neurophysiologiques. Le modèle physiologique suggère que l'insomnie chronique est une condition où l'individu a en quelque sorte une prédisposition physiologique à l'hyperéveil (*hyperarousal*) qui est incompatible avec la capacité d'avoir une bonne continuité du sommeil (81). En effet cette hypothèse est soutenue par plusieurs études allant dans le sens d'une hyperactivité physiologique dans l'insomnie. Les mauvais dormeurs auraient une augmentation de la température rectale, de la résistance cutanée (basal skin resistance) et un plus grand taux de vasoconstriction phasique au moment d'aller au lit et durant le sommeil (82). L'insomnie serait aussi accompagnée d'une augmentation du métabolisme tel que mesuré par la consommation d'oxygène (VO₂) (83). Ainsi, les sujets avec insomnie primaire utilisent plus d'oxygène le jour et la nuit que les sujets bons dormeurs ce qui indique un métabolisme plus élevé (83). Une étude ayant utilisé l'analyse de la variabilité cardiaque a détecté une petite diminution de l'intervalle

RR (augmentation de la FC) et de la variabilité du rythme cardiaque dans tous les stades du sommeil chez des sujets avec insomnie en comparaison de sujets bons dormeurs (84). Dans cette même étude, l'analyse spectrale du rythme cardiaque a pour sa part permis de révéler une augmentation de la puissance dans les LF reflétant une augmentation de l'activité sympathique et une diminution de la puissance dans les HF ce qui indique une diminution de l'activité parasympathique et ce dans tous les stades de sommeil chez des sujets avec insomnie (84). Une autre étude a trouvé une concentration plus élevée de norépinéphrine, neurotransmetteur du système nerveux sympathique, dans le sang durant la nuit chez des sujets avec insomnie primaire (85). Finalement, des données de notre équipe ont montré chez des sujets atteints d'insomnie primaire chronique une TA nocturne plus élevée ainsi qu'une atténuation de la baisse physiologique de TA observée durant la nuit en comparaison de témoins bons dormeurs(86). Ainsi, plusieurs études semblent aller dans le sens d'une dysfonction du SNA caractérisée par une augmentation de l'activité sympathique dans la physiopathologie de l'insomnie. Toutefois, on ne sait toujours pas si cette augmentation au niveau sympathique est impliquée dans l'induction du phénomène d'hyperactivité responsable de l'insomnie ou si au contraire c'est l'insomnie qui a conduit à l'augmentation de l'activité sympathique.

D'un point de vue neuroendocrinien, il semblerait que l'axe hypothalamo-cortico-surrénalien activé par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) soit aussi impliqué dans la physiopathologie de l'insomnie chronique (87). En effet, cet axe fait partie de la réponse au stress tout comme le SNA sympathique. Lors d'une situation de stress, l'hypothalamus libère un facteur de libération hypothalamique appelé facteur de libération de la corticotropine (CRF). Le CRF est ensuite transporté dans l'antéhypophyse où il est responsable de la sécrétion d'ACTH. Le stress physiologique a ainsi pour effet d'augmenter la sécrétion de l'ACTH qui en retour stimule la sécrétion de stéroïdes par les cellules du cortex surrénalien. L'ACTH accroît donc la sécrétion du cortisol, hormone stéroïdienne fortement impliqué dans la mobilisation de l'énergie requise pour faire face au stress (88). Or, une étude a démontré une corrélation positive entre le niveau de cortisol urinaire collecté sur une période de 24 heures et la durée totale de l'éveil chez des sujets

avec insomnie primaire (89). Chez ces mêmes sujets, les niveaux plasmatiques de noradrénaline, médiateur sympathique, tendaient à être corrélés positivement avec le pourcentage de sommeil de stade 1 ($p=0.063$) et le WASO ($p=0.074$), et négativement avec le pourcentage de sommeil lent profond ($p=0.059$). Au niveau plasmatique, le cortisol et l'ACTH seraient augmentés chez des sujets avec insomnie primaire et ce particulièrement dans la soirée et durant la première moitié de nuit (90). Ceci pourrait suggérer une implication de la réponse au stress induite par l'axe hypothalamo-cortico-surrénalien dans la physiopathologie de l'état d'hyperéveil observé dans l'insomnie. En effet, l'activation chronique de cet axe, tout comme une élévation de l'activité sympathique, pourrait être en cause dans l'état d'hyperéveil qui caractérise l'insomnie.

1.5.5 Prévalence de troubles cardiovasculaires dans l'insomnie

L'insomnie affecte une grande part de la population. Ceci est d'autant plus alarmant que des études épidémiologiques semblent lier l'insomnie et la présence de maladies cardiovasculaires. En effet, une revue de littérature portant sur le sujet conduite par Schwartz et collaborateurs en 1999 (91) a trouvé un risque relatif combiné de 1.7 ($p<0.0001$) et de 1.36 ($p<0.05$) entre la difficulté à initier et la difficulté à maintenir le sommeil, respectivement, et l'occurrence de troubles coronariens (tel que l'infarctus du myocarde) après avoir ajusté pour l'âge et plusieurs facteurs de risques tels que le niveau de cholestérol, l'hypertension et le tabagisme. Une autre étude a démontré, cette fois chez les hommes seulement, un risque relatif de 3.1 ($p<0.01$) entre la difficulté à initier le sommeil et les troubles coronariens après ajustement pour des facteurs de risques tels que l'âge, le statut marital, le tabagisme, l'hypertension et la présence de maladies respiratoires (92). Selon une étude rétrospective basée sur une population de 772 hommes et femmes, les individus avec insomnie chronique rapportent plus de maladies du cœur (22% vs 9.5%; $OR=2,27$; $p<0.05$) et d'hypertension (43% vs 19%; $OR=3,18$; $p<0.001$) que des sujets sans insomnie après avoir ajusté pour la dépression, l'anxiété et les symptômes de troubles du sommeil (93). Cependant, lorsque ces rapports de cotes (*Odd ratio*, OR) étaient ajustés aussi pour la présence d'autres conditions médicales, seule l'hypertension demeurait

significativement plus présente chez les sujets avec insomnie chronique (OR= 1,92; $p<0.01$). Une autre étude a aussi trouvé chez des individus se plaignant de difficulté à initier le sommeil, à maintenir le sommeil et de fatigue au réveil un risque plus élevé, quoique plus modéré, de maladies cardiovasculaires (OR=1,5). Cette même étude rapporte aussi un risque relatif de 1.2 entre la difficulté à initier le sommeil ou de la fatigue au réveil et l'hypertension (94). Une étude ayant suivi une cohorte de travailleurs japonais mâles âgés entre 40 et 55 ans a rapporté une association significative entre les plaintes de difficultés à initier ou à maintenir le sommeil et le développement de l'hypertension au bout d'une période 4 ans (OR ajusté= 1.9) et ce après avoir ajusté pour plusieurs facteurs confondants (95).

1.6 Résumé, objectifs et hypothèses

L'insomnie, un des troubles de sommeil les plus fréquemment retrouvés dans la population générale, semblerait donc être associée à une plus forte prévalence de troubles cardiovasculaires. Est-ce-que le fait de mal dormir de façon chronique amène un fardeau supplémentaire sur le cœur et les vaisseaux durant la nuit, prédisposant ainsi ces individus à des troubles cardiovasculaires ? La question n'est toujours pas résolue. En revanche, quelques études associent la physiopathologie de l'insomnie à un état d'hyperéveil constant se manifestant au niveau physiologique par une augmentation de l'activité autonome sympathique. En effet, l'insomnie serait accompagnée d'une augmentation de l'activité sympathique tel que mesurée par le métabolisme (83), l'analyse de la variabilité cardiaque (84) et les catécholamines urinaires (85). Or, cette augmentation d'activité sympathique observée chez les insomniaques a été invoquée comme facteur pouvant expliquer le lien entre l'insomnie et les maladies cardiovasculaires (91).

Le baroréflexe, partie inhérente du SNA, est un important mécanisme de contrôle de la TA à court terme. Récemment, une étude ayant suivi des individus normotendus sur une période de cinq ans a trouvé que la diminution de la sensibilité baroréceptive était un facteur prédictif important du développement futur de l'hypertension chez ces individus (96) Ainsi, il semblerait qu'une réduction de la sensibilité du baroréflexe puisse constituer un bon prédicteur d'une dysfonction du système de régulation de la pression. Aussi, une altération des mécanismes du baroréflexe a été invoquée comme pouvant potentiellement expliquer l'hyperactivité du SNA sympathique dans certaines conditions médicales. En effet plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une implication du baroréflexe dans l'hyperactivité sympathique caractérisant le SAOS (48;97;98). Certains ont aussi suggéré qu'une altération du baroréflexe puisse agir comme mécanisme pouvant expliquer l'augmentation sympathique observée dans la défaillance cardiaque (99). Ainsi, une altération du baroréflexe pourrait être impliquée dans l'augmentation de l'activité sympathique observée dans l'insomnie.

Par ailleurs, il a été suggéré que le baroréflexe pourrait être impliqué dans le phénomène de baisse nocturne de FC et de TA (38;39). Or, des données de notre équipe ont trouvé une atténuation de la baisse physiologique de TA durant la nuit dans une population d'individus normotendus atteints d'insomnie primaire chronique comparé à des témoins bons dormeurs (86). Ainsi, on peut se poser la question suivante : le baroréflexe, un important mécanisme réflexe de contrôle à court terme de la TA, aurait-il une réduction de son fonctionnement qui pourrait être responsable du manque de baisse nocturne de TA observée chez ces sujets?

L'objectif principal de ce mémoire est de comparer par méthode non-invasive et spontanée la SBR en sommeil ainsi qu'à l'éveil chez des sujets atteints d'insomnie primaire chronique, comparés à des sujets témoins bons dormeurs. Puisque l'évaluation de la SBR nécessite qu'une bonne part de l'analyse de la variabilité de l'intervalle RR soit effectuée, les paramètres de la variabilité de l'intervalle RR en sommeil et à l'éveil ont aussi été comparés chez ces mêmes sujets. Ceci permettant de voir s'il existe une différence entre les insomniaques et les bons dormeurs au niveau de leur patron autonome à l'éveil et en sommeil.

Chapitre 2. Article

Baroreflex sensitivity in chronic primary insomnia: preliminary results

Lorraine Fradette, BSc¹, Pennestri Marie-Hélène, BSc¹, Charles M. Morin, PhD², Jacques Montplaisir, MD, PhD^{1,4}, Roberto Colombo BEng³, Paola A. Lanfranchi, MD, MSc^{1,5}

¹ Sleep disorders center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² École de Psychologie et Centre d'étude des troubles du sommeil, Université Laval, Québec, Québec, Canada

³ Bioengineering Department, Salvatore Maugeri Foundation, Veruno, Italy

⁴ Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁵ Department of Medicine, Division of Cardiology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and Université de Montréal, Québec, Canada

Prepare to be submitted to Sleep

Corresponding author:

Paola A. Lanfranchi, MD, MSc

Centre de Recherche 3K,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 Boul. Gouin Ouest,
Montréal, Québec, H4J 1C5 (Canada)
Phone: + 1 - 514-338-2222, ext. 2418
Fax: + 1 - 514-338-2694
Email : paola.lanfranchi@umontreal.ca

ABSTRACT

Background: The arterial baroreflex is an important mechanism implicated in the short term regulation of blood pressure (BP). We assessed baroreflex function or sensitivity (BRS) during pre-sleep wakefulness and across sleep stages in subjects with chronic primary insomnia compared to good sleepers.

Methods: We studied 11 subjects with chronic primary insomnia (7 women; aged 43 ± 7 years) and 11 sex and age matched good sleepers. Subjects were free of any medical or psychiatric co-morbidity and other sleep disorders. Subjects underwent 2 week sleep diary and 2 night polysomnography (PSG) including non-invasive beat-to-beat BP recordings. Segments of 5 minute recordings were selected during resting pre-sleep wakefulness, stage 2 and REM sleep for the assessment of BRS and power spectral analysis of RR interval and systolic BP variability. BRS was evaluated using the sequence method (slope of the regression line between RR interval and systolic BP changes occurring spontaneously) and by calculating the α -coefficient index in the low frequency (α LF), high frequency (α HF) band and the α lumped ($(\alpha$ LF + α HF)/2), obtained by cross analysis of RR interval and systolic BP variability. Measures of BRS and changes in RR variability from wakefulness through stage 2 and REM sleep were compared between groups by 2 X 3 ANOVA with repeated measures. Between groups comparison was also performed by unpaired t-test or by Mann-Whitney U-test.

Results: All indices of BRS were highly similar between insomniacs and good sleepers during wakefulness and sleep. However, measures of BRS, especially during stage 2, tended to be lower in insomniacs with impaired sleep efficiency (SE) at PSG (SE < 85%, N=5 subjects) versus those with preserved SE (\geq 85%, N=6 subjects). As a secondary finding, no group effect was found for any of the RR variability components considered (RR interval, PNN50, LF and HF in their normalized units) and insomniacs like good sleepers exhibited normal nocturnal variation of autonomic indices across sleep.

Conclusions: Our preliminary results suggest that baroreflex mechanisms are preserved in subjects complaining of insomnia. Nevertheless, a certain impairment may occur in insomniacs as a function of objective measures of poor sleep.

Keywords : Baroreflex, insomnia, autonomic nervous system, sleep

INTRODUCTION

Insomnia, either as a symptom of an underlying medical condition or as a dependant disorder is the most common sleep complaint in the general population (1-4). Insomnia is defined as primary when not principally due to another medical or psychiatric condition or other sleep disorder. Current accepted hallmarks of primary insomnia include firstly a complaint of difficulty initiating or maintaining sleep or early awakenings or non-restorative sleep associated with daytime impairment (5). Secondly, the symptoms have to occur at least 3 nights per week (6) and for at least one month (5), whereas 6 months duration is required to define chronic insomnia (7).

Studies have shown that subjects with insomnia have a slightly dysfunctional autonomic nervous system characterised by increased sympathetic activity during sleep and wakefulness. Early studies found that poor sleepers have an increased physiologic activity during pre-sleep wakefulness and during sleep as defined by increase rectal temperature and basal skin resistance and higher rate of phasic vasoconstriction (8). More recently, insomniacs have been shown to have higher 24-hour metabolic rate (9), lower heart rate (HR) variability with relative increase of spectral components of HR variability in the low frequency bands (10), and higher nocturnal plasma catecholamine levels (11), overall suggesting that an enhanced sympathetic activity may occur during wakefulness and sleep in these subjects (10). Finally, data from our laboratory demonstrated in normotensive subjects with chronic primary insomnia, higher night-time systolic blood pressure (BP) and a significant attenuation of the physiologic day-to-night systolic BP fall as compared to age and sex matched good sleepers (12) to suggest the presence of an alteration in BP regulatory mechanisms in insomnia during sleep.

The arterial baroreflex is an important mechanism always active in providing short term regulation of HR and BP by means of the autonomic nervous system influences over the pacemaker and the peripheral circulation. Baroreflex operates with the help of baroreceptors sensible to fluctuations of BP. A rise in BP will elicit reflex parasympathetic activation and a sympathetic inhibition that results in a decreased heart rate, cardiac

contractility, vascular resistance and venous return. A decrease in BP diminishes the baroreceptors afferent discharge resulting in a sympathetic activation and a parasympathetic inhibition with opposite effects.

Impaired baroreflex has been shown to be associated with states of increased sympathetic activation (13) and precedes the development of hypertension in normotensive individuals (14). Insomnia has been shown to be associated with hypertension in both cross-sectional and longitudinal studies (15;16). The function of baroreflex in insomnia has never been investigated previously.

In this study we investigated baroreflex function during pre-sleep wakefulness and across sleep in subjects with chronic primary insomnia compared to good sleepers and tested the hypothesis that a malfunctioning baroreflex is present in insomniacs.

METHODS

Study population

We studied 11 subjects (7 females, 42.5 ± 6.8 year old) with chronic primary insomnia and 11 sex and age matched good sleepers. These subjects were part of an original cohort of 26 subjects (13 insomniacs and 13 good sleepers) in whom we investigated the 24-hour BP profile (12). All subjects gave their informed consent to participate into the study which was approved by our institutional ethics review committee.

Inclusion criteria for insomnia were : (a) self reported difficulties in initiating and/or maintaining sleep as defined by a sleep onset latency (time between light off and sleep onset) and/or wake time sleep after sleep onset > 30 minutes, with a total sleep time < 6.5 hours and a sleep efficiency (ratio of total sleep time/time spent in bed; SE) $\leq 85\%$ based on a daily sleep diary completed over 2 consecutive weeks at home; (b) the presence of these sleep difficulties for at least 3 nights a week lasting for more than 6 months; (c)

Insomnia Severity Index score (questionnaire that assesses the severity of sleep complaints and daytime functional impairment) ≥ 15 (17). Good sleepers were defined on the basis of: (a) absence of sleep difficulties (sleep latency < 30 minute, a total sleep time > 7 hours and a SE $\geq 85\%$) for at least 6 nights per week and (b) a Insomnia Severity Index score ≤ 7 (17).

Exclusion criteria for all subjects were: (a) any medical condition such as cardiovascular disease, neurological diseases, diabetes or hypertension; (b) psychiatric condition (major depression and anxiety disorders); (c) other sleep disorders such as sleep apnea or restless leg syndrome. None of the subjects were taking medication at the time of the study.

Study protocol

Screening

Participants underwent a screening evaluation including: 1- telephone interview to determine general eligibility; 2- home based 2 week sleep diary to assess their sleep schedule; 3- completion of questionnaires to assess the severity of insomnia (Insomnia Severity Index) (17), depressive and anxiety symptoms (Beck Depression Inventory and a Beck Anxiety Inventory) (18); 4- medical history and examination including electrocardiogram (ECG) and BP measurements; 5- screening polysomnography (PSG) to rule out the presence of other sleep disorders. Subjects with apnea/hypopnea index ≥ 5 per hour and with periodic leg movement during sleep (PLMS) ≥ 10 per hour were excluded.

Experimental protocol and procedures

Eligible subjects spent two consecutive nights (night: 1-2) and the intervening day in the sleep laboratory. The experimental procedures included: (a) evening measures of HR and BP by brachial cuff (baseline); (b) continuous beat-to-beat recording of 3-lead ECG, BP (Portapres Model-2 device, TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, The Netherlands) and respiration throughout the whole time spent in the sleep laboratory (night-

day-night; approximately 36 hours); (c) full PSG during sleep of night 1 (adaptation) and night 2 (experimental). For the purpose of this study, recordings of night 2 were considered.

Polysomnographic recordings and measures

Polysomnography included 10 electroencephalogram (EEG) leads with a referential montage with linked ears, bilateral electrooculogram, three electromyogram (chin and bilateral tibialis), pressure naso-canula, thoracico-abdominal strain gauges, finger pulse oxymeter and 3-lead ECG (DI, DII, DIII). EEG and electromyographic signals were sampled at 256 Hertz (Hz) whereas ECG and BP signals were sampled at 512 Hz. Sleep was scored according to modified standard criteria, on 20 seconds epochs (19). Periodic leg movements during sleep (PLMS) were scored according to Coleman's criteria (20). Microarousals and breathing disorders were scored according to the American Sleep Disorders Association (1992) (21) and the American Academy of sleep medicine (1999) (22) task force respectively.

The following polysomnographic measures were considered: sleep latency (time elapsed between light off and sleep onset); total wake time after sleep onset (WASO); total sleep time; SE; microarousal index, PLMS index and apnea/hypoapnea indexes (AHI); percent of rapid eye movement (REM) sleep and stage 1-4 non-REM (NREM) sleep.

Cardiovascular signals processing and analyses

Five minutes segments of ECG, BP and respiration signals were selected from stage 2 NREM, and REM sleep as well as during resting pre-sleep wakefulness in supine position, of night 2. On average 10 segments were chosen in stage 2 NREM sleep, 5 in REM sleep and one during wakefulness for each subjects in stable conditions (without microarousals, PLMS and respiratory events). RR interval (RR) and BP variability as well as non-invasive baroreflex sensitivity (BRS) analysis were performed using Cardiolab software (Fondazione S. Maugeri, Italy) on each segment chosen. Cardio-respiratory variables and indices of BRS for all stage 2 NREM and REM sleep segments across the night were averaged for each subject.

RR and BP variability

RR and BP variability were analysed in the time and frequency domain (23). Time domain variables of RR variability included: mean RR, standard deviation of the R-R intervals (sdRR), the percentage of >50 milliseconds differences between adjacent RR intervals (pNN50) which is a measure in time domain of parasympathetic influence (23). Spectral components were quantified by autoregressive decomposition algorithm to compute spectral peak powers and their central frequencies and classify them into low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz) and high frequency (HF; 0.15-0.4 Hz) bands. LF and HF RR components were considered in normalized units (LFnu and HFnu) obtained by dividing the power of each component by the total variance from which the very low frequencies (<0.04Hz) and DC components are subtracted and then multiplying by 100 (24).

Cross-analysis between respiration and RR signals was also performed to identify coherent peaks for RR and respiration variability. Segments containing coherent RR and respiration spectrum components in the LF band were excluded from the analysis.

Systolic BP (SBP) variability was performed to detect LF and HF components in their absolute values for BRS computation as specified below.

Determination of baroreflex sensitivity

Indices of spontaneous BRS were calculated by two methods widely used: the spectral analysis of RR and SBP (alpha index) and the sequence method described previously (25-27).

Alpha-index. This method computes the baroreflex gain function specified by the ratio between changes in RR interval and changes in SBP in a specified frequency band (28). This ratio, also called alpha (α) index, is obtained by cross analysis between power spectra of RR and SBP variability. The α index is provided by the average square root of the ratio between RR interval and SBP spectral powers in the LF and HF frequency bands. The gain function is reliable when the coherence values in LF and HF bands exceed 0.5 (29). The alpha index was computed in the LF and the HF bands (α_{LF} and α_{HF}

respectively) and as a single index (α_{lumped}) was calculated as $\alpha_{\text{lumped}} = (\alpha_{\text{LF}} + \alpha_{\text{HF}})/2$ (30).

BRS by the sequence method. The sequence method is based on the automatic detection of sequences defined by three consecutive beats in which a progressive increase in SBP is linearly linked with an increase in the RR interval (SBP/RR+) or vice versa a progressive reduction in SBP is followed by a decrease in the RR interval (SBP/RR-) (31-33). The slope of the regression line between SBP and RR values (SBP/RR+ and SBP/RR-) is computed in each sequence and considered as an index of BRS in that sequence (34). SBP/RR+ and SBP/RR- in their absolute values were also pooled together to obtain a single index (Tot SBP/RR).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica v.6.0 software. Between group comparison of demographic, clinical and sleep variables was performed by independent student t-test. Mann-Whitney U-test was used for between group comparisons of variables not normally distributed. Changes of RR, SBP and measures of spontaneous baroreflex from wakefulness through stage 2 and REM were also compared between groups by 2 X 3 ANOVA with one independent factor (groups: insomniacs and good sleepers) and one repeated measures (state: wakefulness, stage 2 and REM). Planned comparisons were performed in the presence of significant interaction. Tukey pairwise comparisons were performed in the presence of a significant state effect. A two-tailed p value ≤ 0.05 was considered significant.

RESULTS

Table 1 shows demographic, clinical and subjective sleep characteristics of the two groups. As compared to controls, insomniacs had slightly higher HR and BP baseline values, although the difference did not reach statistical significance. By definition,

insomniacs had, as compared to good sleepers, longer sleep latency, increased wake time after sleep onset, shorter sleep duration and decreased SE based on their sleep diary, and a higher Insomnia Severity Index score.

Table 2 presents PSG measures of night 2. No differences were observed between the two groups for objective measures of sleep, except for % of REM sleep, which was lower in insomniacs. During the experimental night, of the 11 subjects with insomnia, 6 had a poor night sleep, as usually occurring at home (SE < 85%), whereas 5 subjects had a better sleep than usual, both subjectively and objectively (SE ≥ 85%).

Spontaneous BRS obtained in wakefulness, stage 2 NREM sleep and REM sleep for subjects with insomnia and good sleepers are presented in **table 3**. No group effect or interactions were observed in any of the BRS indices assessed. Only α HF presented a significant state effect and was higher in stage 2 than in REM sleep for both groups ($F(2,36) = 3.8$ $p < 0.05$). A trend towards a state effect was noted for SBP/RR+ which was slightly higher during wakefulness as compared to sleep in both groups ($F(2,36) = 3.0$ $p = 0.06$).

There was a significant state effect for several RR variability components: in both groups RR interval increased (lower heart rate) significantly during stage 2 as compared to wakefulness and REM sleep ($F(2,38) = 5.9$ $p < 0.01$), pNN50 also increased during stage 2 as compared to REM sleep ($F(2,38) = 3.9$ $p < 0.05$) and LFnu increased significantly during REM as compared to wakefulness and stage 2 ($F(2,36) = 17.3$ $p < 0.00001$). No group effect or interactions were observed in any RR variability measures (**Table 4**).

There was a significant state effect for mean SBP, which in both groups was found to be greater during wakefulness than in stage 2 sleep ($F(2, 38) = 8.6$ $p < 0.001$). A trend towards a group effect was noted for mean SBP ($F(2, 38) = 2.9$ $p = 0.1$) which was slightly higher in the insomniacs compared to good sleepers during wakefulness (118±10 mmHg vs 107 ± 5 mmHg), in stage 2 (107 ± 6 mmHg vs 91 ± 4 mmHg) and REM (112±7 mmHg vs 98 ± 4 mmHg).

When comparing insomniacs with $SE < 85\%$ and those with $SE \geq 85\%$ at the polysomnography, a trend was observed for lower indices of BRS in subjects with impaired SE (figure 1).

DISCUSSION

The baroreflex is an important regulatory mechanism of BP. It has been shown to be altered early in several cardiovascular diseases (35-38) and to precede hypertension (14). Subjects with insomnia have been shown to have a higher likelihood to develop daytime hypertension (16). In addition, previous results obtained from the same cohort examined in this study showed that normotensive insomniacs have a lack of the physiological nocturnal day-to night BP fall. All these findings suggest the presence of altered BP regulatory mechanisms in insomnia. Where the alteration resides is unknown. We hypothesised that BRS could be one of the BP control mechanisms which are altered in insomnia. Contrary to our expectations, our preliminary results do not support the hypothesis that the clinical complaint of insomnia is accompanied by a reduction in the baroreflex function during pre-sleep wakefulness and during stage 2 NREM and REM sleep.

Previous studies have shown the gain of baroreflex to increase during nighttime as compared to daytime (34;39;40) whereas in the mean time BP falls (so called "dipping") (41). An increased BRS during sleep has been hypothesised to be a contributory mechanism to nocturnal BP dipping. However, whether an impairment of BRS mechanisms is implicated in the lack of nocturnal BP dipping is still unsettled. Studies exploring the relationship between daytime BRS and nocturnal BP profile have provided inconsistent results (42-44). Sayk et al. (44) found that suppressing nocturnal BP fall extrinsically decreased BP levels the following day suggesting a counterbalance mechanism with a shift of the baroreflex threshold towards lower BP levels. Guasti et al. (43) reported a mild but significant association between nocturnal diastolic BP fall and the α LF index measured in supine position during daytime ($r=0.26$, $p<0.05$). Grassi et al. (42) however reported no difference in BRS measured in daytime between hypertensive subjects with different

pattern of nocturnal BP (dippers, non-dippers, extreme dippers, reverse dippers). Only one study has evaluated 24-hour BRS values in dipping and non-dipping hypertensive subjects. In this study no difference was found in BRS between dippers and non-dippers when they were either awake or asleep (45) therefore suggesting that BRS is not implicated in different nocturnal BP patterns in subjects with hypertension. This is consistent with our current results which seem to exclude that impaired baroreflex is implicated in the nocturnal BP fall phenomena, also in normotensive insomniacs.

It is important to underscore that we included subjects with chronic insomnia based on their subjective complaint, regardless of polysomnographic evidence of poor sleep during the experimental night. As it often happens in this type of subjects (46-48), some of our insomniacs had a better sleep in the laboratory whereas, on the contrary, some good sleepers slept less well in the laboratory. This had for consequence that both groups had the same SE during the experimental night (table 2). In fact insomniacs and good sleepers have the same Therefore, it is possible that different objective quality of sleep may have affected the baroreflex function and consequently attenuated the differences between groups that would have been more marked if insomniacs had had one of their usual bad sleep nights and good sleeper their usual good sleep night. Indeed, when comparing insomniacs with preserved SE and those with poor SE at polysomnography the BRS seemed to be impaired in these latter (figure 1), although the lack of power does not allow making any conclusions.

As a secondary finding, we did not detect any difference in indices of RR variability between insomniacs and controls. In fact, both our groups exhibited the normal nocturnal variation in autonomic indices across sleep, with a shift in parasympathetic activity (as represented by increased RR interval and pNN50) from wakefulness and REM to NREM sleep (Table 4), and a shift toward dominant sympathetic activity (LFnu) in REM sleep (Table 4). It is noteworthy to mention that our data are in line with the findings of other authors who reported no differences in RR variability during daytime and during 24-hour recordings conducted during constant routine between subjects with insomnia and good sleepers (49;50).

Contrary to the previous findings of Bonnet and Arand (10) (conducted in 12 insomniacs and 12 controls), we did not find a group effect for any autonomic variables considered and, more specifically, indices of sympathetic influence were similar between insomniacs and good sleepers. Different patients' characteristics may explain the discrepancy between the two studies. First, in the study of Bonnet and Arand only subjects with objective insomnia were studied, whereas, as discussed earlier, we included subjects with the subjective complaint of insomnia and only 5 subjects had a poor sleep during the experimental night. It might be possible that autonomic disturbances detected in Bonnet's article were function of the degree of objective sleep disturbances. A second potential reason may reside in different patient characteristics in the two studies. Specifically, it is possible that we conducted a more strict selection criterion of subjects. For instance, we excluded patients with high BP and cardiovascular disease because there is evidence that higher sympathetic activation could characterise some cardiovascular disease such as hypertension (51). There is no mention of such exclusion criteria in Bonnet's study. Secondly, we excluded subjects with even mild sleep apnea (as defined by $AHI \geq 5/\text{hour}$), whereas in the study of Bonnet a higher cut off for sleep apnea was applied ($AHI > 10/\text{hour}$). Given the direct relationship existing between AHI and the sympathetic components of RR variability (52), a higher index of respiratory disorders in insomniacs could also have contributed to the differences in HR variability reported in that study.

CONCLUSIONS

Our preliminary results suggest that baroreflex mechanisms are preserved in subjects with a clinical complaint of insomnia compared to good sleepers. However, baroreflex function might be altered in insomniacs as effect of objectively impaired sleep. It is also important to mention that the small sample size of this study may have prevented differences in BRS and in RR variability to occur between insomniacs and good sleepers. Larger studies are needed to clarify the influence of sleep quality and quantity on baroreflex function in controls and insomniacs.

REFERENCES

- (1) Buysse DJ, ncoti-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006 Sep 1;29(9):1155-73.
- (2) Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006 Mar;7(2):123-30.
- (3) Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002 Apr;6(2):97-111.
- (4) Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2000 Mar 15;23(2):243-308.
- (5) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: 1994.
- (6) American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, MN: 1990.
- (7) Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: 1993.
- (8) Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol* 1967 Jun;72(3):255-64.
- (9) Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995 Sep;18(7):581-8.
- (10) Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998 Sep;60(5):610-5.

- (11) Irwin M, Clark C, Kennedy B, Christian GJ, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun* 2003 Oct;17(5):365-72.
- (12) Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. Submitted to *Sleep* 2008.
- (13) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995 Dec 1;92(11):3206-11.
- (14) Ducher M, Fauvel JP, Cerutti C. Risk profile in hypertension genesis: A five-year follow-up study. *Am J Hypertens* 2006 Aug;19(8):775-80.
- (15) Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 2003 Nov;45(6):344-50.
- (16) Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007 Feb 1;30(2):213-8.
- (17) Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001 Jul;2(4):297-307.
- (18) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988 Dec;56(6):893-7.
- (19) Rechtschaffen A, Kales AA. A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office, Public Health Service; 1968.

- (20) Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C; ed. *Sleeping and Walking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park:Addison-Wesley; 1982:265-95.
- (21) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992 Apr;15(2):173-84.
- (22) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1;22(5):667-89.
- (23) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- (24) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 Aug;59(2):178-93.
- (25) Colombo R, Mazzuero G, Spinatonda G, et al. Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1999 Oct;97(4):503-13.
- (26) Laude D, Elghozi JL, Girard A, et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 Jan;286(1):R226-R231.
- (27) Parati G, Di RM, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000 Jan;18(1):7-19.

- (28) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987 Nov;10(5):538-43.
- (29) de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985 Jul;23(4):352-8.
- (30) Lucini D, Porta A, Milani O, Baselli G, Pagani M. Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability. *J Hypertens* 2000 Mar;18(3):281-6.
- (31) Bertinieri G, Di RM, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988 Feb;254(2 Pt 2):H377-H383.
- (32) Di RM, Castiglioni P, Mancia G, Pedotti A, Parati G. Advancements in estimating baroreflex function. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001 Mar;20(2):25-32.
- (33) Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001 Oct;19(10):1699-705.
- (34) Parati G, Di RM, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988 Aug;12(2):214-22.
- (35) La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001 Apr 24;103(16):2072-7.

- (36) Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 Oct;283(4):R815-R826.
- (37) Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994 May;71(5):422-30.
- (38) Thames MD, Kinugawa T, Smith ML, Borer-Dunlap ME. Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4 Suppl A):56A-60A.
- (39) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969 Jan;24(1):109-21.
- (40) Conway J, Boon N, Jones JV, Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension* 1983 Sep;5(5):746-8.
- (41) Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *Br Med J* 1975 Aug 9;3(5979):346-8.
- (42) Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 2008 Nov;52(5):925-31.
- (43) Guasti L, Simoni C, Mainardi LT, et al. Circadian blood pressure variability is associated with autonomic and baroreflex-mediated modulation of the sinoatrial node. *Acta Cardiol* 2005 Jun;60(3):319-24.

- (44) Sayk F, Becker C, Teckentrup C, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension* 2007 May;49(5):1070-6.
- (45) Vaile JC, Stallard TJ, al-Ani M, Jordan PJ, Townend JN, Littler WA. Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers. *J Hypertens* 1996 Dec;14(12):1427-32.
- (46) Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Jr., et al. Sleep in the laboratory and sleep at home: comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep* 1997 Dec;20(12):1119-26.
- (47) Rosa RR, Bonnet MH. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosom Med* 2000 Jul;62(4):474-82.
- (48) Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988 Feb;11(1):54-60.
- (49) Fang SC, Huang CJ, Yang TT, Tsai PS. Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *J Psychosom Res* 2008 Jul;65(1):23-30.
- (50) Varkevisser M, Van Dongen HP, Kerkhof GA. Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal? *Sleep* 2005 Dec 1;28(12):1588-96
- (51) Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci* 2001 Jul 20;90(1-2):76-82.

- (52) Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998 Dec;32(6):1039-43.

Table 1. Demographic, clinical and subjective sleep (sleep agenda) characteristics of the study population.

	Good sleepers	Insomniacs	P-value
Age, (years)	42 ± 8	43 ± 7	0.84
BMI, (Kg/m²)	25 ± 4	25 ± 4	0.71
Brachial SBP, (mmHg)	112 ± 10	117 ± 11	0.26
Brachial DBP, (mmHg)	65 ± 9	71 ± 7	0.16
Brachial HR, (bpm)	68 ± 9	74 ± 10	0.17
Insomnia Severity Index	3.2 ± 1.8	18.1 ± 2.3	<0.0001
<i>Two week sleep diary</i>			
Sleep Latency, (min)	12 ± 13	46 ± 39	<0.05
Total Sleep time, (min)	489 ± 66	351 ± 44	<0.0001
Wake time after sleep onset,(min)	25 ± 30	143 ± 55	<0.0001
Sleep efficiency, (%)	93 ± 7	66 ± 11	<0.0001

Data are presented as mean ± standard deviation.

Table 2. Night 2 polysomnographic characteristics

	Good sleepers	Insomniacs	P-value
Sleep latency, min	17 ± 17	9 ± 4	0.18
Total sleep time, min	410 ± 35	409 ± 31	0.98
Sleep efficiency, %	88 ± 7	88 ± 6	0.84
Wake time after sleep onset, min	53 ± 33	55 ± 26	0.87
% Stage 1	6 ± 2	8 ± 3	0.10
% Stage 2	60 ± 7	63 ± 7	0.26
% Stage 3	7 ± 4	6 ± 5	0.60
% Stage 4	2 ± 2	3 ± 5	0.27
% REM	26 ± 4	20 ± 5	<0.01
Micro-arousal index, n/hour	7.5 ± 3.9	7.9 ± 4.9	0.84
PLMS index, n/hour	5.9 ± 5.5	2.3 ± 2.8	0.07
Apnea-hypopnea index, n/hour	0.6 ± 1.3	0.7 ± 1.4	0.88

Data are presented as mean ± standard deviation.

Table 3. Spontaneous BRS indices during pre-sleep wakefulness, stage 2 and REM sleep for subjects with primary insomnia and good sleepers (adjusted univariate test for repeated measures).

		Wakefulness	Stage 2	REM	p (ANOVA)
<i>Spectral analysis</i>					
α LF	Good sleepers	11.3 ± 1.4	11.2 ± 2.1	12.8 ± 3.0	Group= NS State= NS Interaction=NS
	Insomniacs	10.3 ± 1.9	9.6 ± 1.5	12.7 ± 2.4	
α HF	Good sleepers	18.8 ± 3.1	22.1 ± 3.8	17.5 ± 3.7	Group= NS State < 0.05 ¹ Interaction=NS
	Insomniacs	19.3 ± 3.7	17.3 ± 3.5	15.8 ± 3.1	
α lumped	Good sleepers	15.0 ± 2.2	16.6 ± 2.7	15.1 ± 3.3	Group= NS State= NS Interaction=NS
	Insomniacs	14.8 ± 2.6	13.5 ± 2.4	14.3 ± 2.6	
<i>Sequence method</i>					
SBP/RR+	Good sleepers	15.8 ± 2.9	14.7 ± 2.4	14.4 ± 2.7	Group = NS State = 0.06 Interaction=NS
	Insomniacs	17.8 ± 2.6	15.6 ± 2.7	15.1 ± 2.3	
SBR/RR-	Good sleepers	15.7 ± 2.1	17.0 ± 2.7	14.2 ± 2.5	Group= NS State= NS Interaction=NS
	Insomniacs	15.6 ± 2.7	16.0 ± 2.8	14.7 ± 2.4	
Tot SBP/RR	Good sleepers	15.8 ± 2.5	16.0 ± 2.5	14.2 ± 2.6	Group= NS State= NS Interaction=NS
	Insomniacs	16.1 ± 2.6	15.4 ± 2.7	14.6 ± 2.3	

Data are presented as mean ± standard error of mean. All units are ms/mmHg. post-hoc: ¹REM versus Stage 2

Table 4. RR Variability components (adjusted univariate test for repeated measures).

		Wakefulness	Stage 2	REM	p (ANOVA)
Mean RR (ms)	Good sleepers	978 ± 27	1037 ± 34	988 ± 35	Group = NS State < 0.01 ^{1,2} Interaction = NS
	Insomniacs	951 ± 47	986 ± 34	947 ± 30	
sdRR (ms)	Good sleepers	41 ± 4	43 ± 6	52 ± 8	Group = NS State < 0.0001 ^{1,3} Interaction = NS
	Insomniacs	40 ± 6	43 ± 6	59 ± 9	
PNN50 (%)	Good sleepers	7.1 ± 2.9	11.0 ± 3.4	7.0 ± 2.4	Group = NS State < 0.05 ¹ Interaction = NS
	Insomniacs	10.2 ± 3.3	10.5 ± 3.5	9.0 ± 2.9	
LFnu	Good sleepers	47 ± 6	39 ± 5	64 ± 4	Group = NS State < 0.00001 ^{1,3} Interaction = NS
	Insomniacs	35 ± 5	41 ± 5	60 ± 6	
HFnu	Good sleepers	40 ± 6	47 ± 5	28 ± 3	Group = NS State < 0.0001 ^{1,3} Interaction = NS
	Insomniacs	48 ± 5	45 ± 5	28 ± 5	
Total power (ms ²)	Good sleepers	1781 ± 305	2343 ± 686	3546 ± 1310	Group = NS State < 0.00001 ^{1,3} Interaction = NS
	Insomniacs	1525 ± 365	1992 ± 495	4024 ± 1043	

Data are presented as mean ± standard error of mean. post-hoc: ¹Stage 2 versus REM, ²Stage 2 versus Wakefulness, ³REM versus Wakefulness

Figure 1.

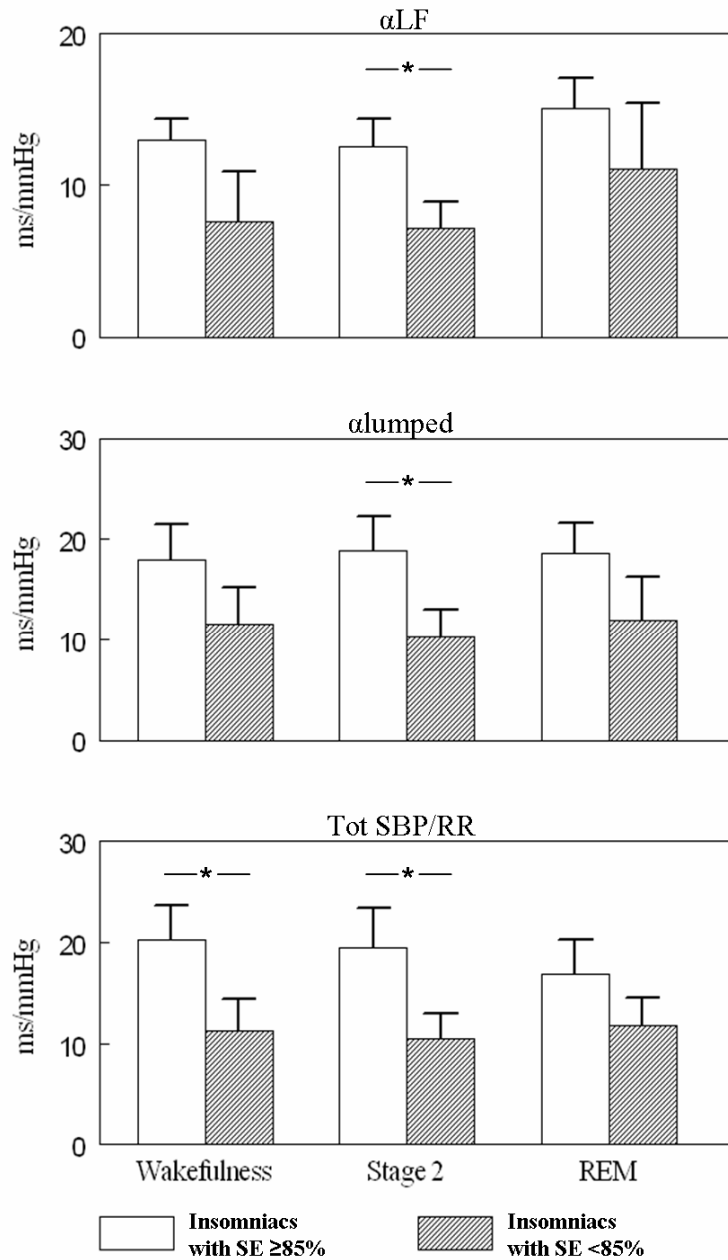


Figure legend: Spontaneous BRS indices during pre-sleep wakefulness, stage 2 and REM sleep for subjects with primary insomnia with good sleep and those with poor sleep in the laboratory (night 2). Comparison were performed between insomniacs with PSG SE \geq 85% (N=6) and those with PSG SE < 85% (N=5) by using Mann-Whitney U-test (* p \leq 0.1). Data are presented as mean and standard error of the mean.

Chapitre 3. Discussion

Le baroréflexe

Le baroréflexe est un puissant mécanisme de contrôle des fluctuations de la TA agissant par voie du système nerveux autonome. Il a été démontré que le baroréflexe était altéré de façon précoce dans plusieurs troubles cardiovasculaires (17;100-102) et semblait être un bon prédicteur du développement futur de l'hypertension (96). Or, des données portant sur la même population de sujets que celle de cette présente étude ont démontré une atténuation de la baisse physiologique de TA durant la nuit chez les sujets atteints d'insomnie primaire chronique comparé aux témoins bons dormeurs (86) pouvant sous tendre ou prédire une dysfonction des mécanismes de contrôle de la TA. De plus, il semblerait que l'insomnie soit accompagnée d'un risque accru de développement de l'hypertension (93). Ainsi nous nous sommes demandé si le baroréflexe pouvait être altéré dans l'insomnie. De plus, l'insomnie chronique que l'on attribue souvent à un certain état d'hyperéveil chronique semble s'accompagner d'une augmentation de l'activité sympathique. Or, selon certains, une altération des mécanismes du baroréflexe pourrait être impliquée dans certaines conditions caractérisées par une suractivation du SNA sympathique telle qu'observée dans le SAOS (48;97;98) et la défaillance cardiaque (99). Aussi, nous nous sommes demandé si les mécanismes du baroréflexe pouvaient être impliqués dans l'augmentation de l'activité sympathique telle que décrite par plusieurs dans l'insomnie (83-85).

L'objectif principal de ce mémoire était d'aller comparer la SBR en sommeil et à l'éveil chez des sujets avec insomnie primaire chronique et des sujets témoins bons dormeurs. Pour ce faire, la SBR a été évaluée à l'éveil pré-sommeil, en sommeil lent (stade 2) et en sommeil paradoxal de façon non-invasive par la méthode d'analyse en séquence et celle du coefficient alpha chez 11 sujets avec insomnie primaire chronique et 11 sujets témoins bons dormeurs. À la lumière des résultats obtenus dans cette population l'insomnie primaire chronique telle que diagnostiquée de manière subjective ne semble pas être accompagnée d'une diminution de la SBR durant l'éveil pré-sommeil, en stade 2 ni en

sommeil paradoxal. En effet, aucune différence significative n'a été notée au niveau des indices de la SBR entre le groupe d'insomniaques et de bons dormeurs à l'éveil et en sommeil.

Selon des études antérieures, la SBR augmente durant la nuit en comparaison de la journée (20;38;39) alors que la TA diminue (103). Ces deux phénomènes seraient liés puisqu'il a été suggéré que l'augmentation de la SBR durant le sommeil soit impliquée dans le phénomène de baisse nocturne de FC et de TA (38;39). À l'inverse, une réduction du baroréflexe a été évoquée comme mécanisme pouvant potentiellement être impliqué dans le manque de baisse physiologique de TA durant la nuit mais les études portant sur le sujet sont encore partagées. Chez des individus normotendus, l'étude de Guasti et collaborateurs a démontré une association faible mais significative entre la baisse nocturne de TAD et l'alpha LF, index de la SBR, mais mesuré durant le jour ($r=0.26$, $p<0.05$). Une autre étude ayant mesuré la SBR de façon spontanée durant la nuit mais chez des sujets hypertendus avec et sans baisse nocturne de TA n'a trouvé aucune différence significative entre ces deux groupes (47) suggérant ainsi que le baroréflexe n'est pas impliqué dans la baisse physiologique de TA pendant la nuit. Nos résultats semblent aussi endosser l'indépendance du baroréflexe dans le phénomène physiologique de diminution nocturne de TA qui est atténuée chez nos sujets avec insomnie comparé aux bons dormeurs (86).

Ainsi, on peut présumer que l'atténuation de la baisse nocturne de TA observée précédemment chez les sujets insomniaques de cette étude n'est pas due à une SBR diminuée et que d'autres mécanismes puissent être en cause.

Cependant, il est important de souligner que les sujets atteints d'insomnie primaire chronique inclus dans cette étude ont été diagnostiqués sur la base d'une plainte subjective de difficultés de sommeil indépendamment de la confirmation de cette plainte par les critères PSG d'une mauvaise nuit de sommeil durant la nuit expérimentale. De même, les sujets bons dormeurs ont été inclus dans cette étude sur la base d'une absence de difficultés de sommeil telles que rapportées subjectivement même si non confirmées par les critères PSG d'une bonne nuit de sommeil durant la nuit expérimentale. Ainsi, certains sujets

insomniaques ont mieux dormi dans le laboratoire qu'à la maison alors qu'au contraire certains bons dormeurs ont moins bien dormi dans le laboratoire qu'à la maison. Cette divergence entre les mesures objectives et subjectives de sommeil a déjà été rapportée chez les insomniaques (60;61;63) et semblerait aussi être présente chez les bons dormeurs mais de manière moins importante (104;105). Dans la population de sujets de cette présente étude, il est possible qu'une absence de différence au niveau de la qualité de sommeil mesurée de façon objective ait pu affecter le baroréflexe et par conséquent atténuer les différences entre les deux groupes. En effet, on ne peut exclure que les différences dans la SBR auraient pu être plus marquées si à la nuit expérimentale les insomniaques avaient eu une de leur mauvaise nuit de sommeil habituel et les bons dormeurs une de leur bonne nuit de sommeil habituel.

Afin de clarifier ce point nous avons comparé les indices de la SBR entre insomniaques ayant bien versus mal dormi et entre bons dormeurs ayant bien versus mal dormi tel que défini objectivement en PSG. Une efficacité de sommeil (ES) de moins de 85% à l'enregistrement PSG constitue un critère PSG d'une mauvaise nuit de sommeil (54). À la nuit expérimentale, dans chaque groupe (insomniaques, N=11 sujets et bons dormeurs, N=11 sujets) 6 sujets ont obtenu une $ES \geq 85\%$ alors que 5 sujets ont obtenu une $ES < 85\%$. Les comparaisons effectuées entre les insomniaques ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et ayant mal dormi ($ES < 85\%$) à l'enregistrement PSG de la nuit expérimentale ont révélé chez ces derniers une petite diminution de la SBR (voir Annexe 1 Tableau 1) alors qu'aucune différence n'est notable entre les bons dormeurs ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) (voir Annexe 1 Tableau 2). En effet, on observe des valeurs légèrement plus faibles de αLF , $\alpha lumped$ et de la pente totale (Tot SBP/RR), indices de la SBR, chez les insomniaques ayant mal dormi comparé aux insomniaques ayant bien dormi à la nuit expérimentale durant l'éveil et en sommeil. Aussi, une tendance ($p \leq 0.1$) semble se dessiner vers des valeurs plus faibles de SBR particulièrement en stade 2 et à l'éveil chez les insomniaques ayant mal dormi à la nuit expérimentale bien que la petite taille des groupes (N=6 versus N=5 sujets) ne nous permette pas de faire de conclusions définitives. Ces résultats, bien que non significatifs, pourraient sous-tendre que le baroréflexe est

diminué au cours de la nuit chez les sujets insomniaques lorsque les critères objectifs d'une mauvaise nuit de sommeil sont présents et ainsi potentiellement expliquer le manque de différence au niveau de la SBR observé entre les insomniaques et les bons dormeurs.

De manière générale, nous n'avons pas noté de variation des principaux indices de la SBR entre l'éveil et les deux stades de sommeil considérés chez les sujets de cette étude. En effet, aucune différence n'a été observée au niveau des indices de la SBR lorsque les différents états (éveil, stade 2 et sommeil paradoxal) ont été comparés autant chez les insomniaques que chez les bons dormeurs. Les études ayant évalué la variation nocturne de la SBR à travers les stades de sommeil restent encore contradictoires rapportant pour la plupart une plus grande SBR en sommeil paradoxal (39-43). Certaines ont rapporté une SBR augmentée en sommeil lent par rapport à l'éveil (39;41) alors que d'autres ne rapportent aucune différence en termes de SBR entre le sommeil lent et l'éveil (43). Finalement, certains ont trouvé la SBR inchangée à travers les différents stades de sommeil (44) ce qui est aussi le cas dans notre population de sujets.

Variabilité de l'intervalle RR

Selon la théorie de l'hyperéveil, les insomniaques seraient dans un état constant d'hyperéveil physiologique, cognitif et cortical (81;87;106). D'un point de vue physiologique, l'insomnie chronique serait associée à une augmentation de l'activité autonome sympathique en sommeil et à l'éveil. En effet, l'insomnie chronique semble s'accompagner d'une augmentation de l'activité sympathique telle que mesurée par le métabolisme (83), l'analyse de la variabilité cardiaque (84) et les catécholamines urinaires (85).

L'analyse de la variabilité de l'intervalle RR permet d'avoir un reflet indirect de l'activité nerveuse autonome sur le cœur et les vaisseaux. De façon concomitante à l'évaluation de la SBR, l'analyse de la variabilité de l'intervalle RR et a été exécutée à

l'éveil pré-sommeil, en sommeil lent (stade 2) et en sommeil paradoxal chez les sujets avec insomnie primaire chronique et les sujets témoins bons dormeurs. Aucune différence n'a été observée au niveau des composantes de la variabilité de l'intervalle RR entre les insomniaques et les bons dormeurs. En fait, les deux groupes présentent une variation nocturne de la variabilité de l'intervalle RR à travers l'éveil pré-sommeil, le sommeil de stade 2 et le sommeil paradoxal plutôt normale. En effet, les sujets présentent une augmentation de l'activité parasympathique (représenté par une augmentation de l'intervalle RR, du PNN50 et de HFnu) de l'éveil et du sommeil paradoxal au sommeil lent et une augmentation de l'activité sympathique (LFnu) en sommeil paradoxal par rapport au sommeil lent. On observe aussi chez nos sujets une augmentation de la TAS à l'éveil par rapport au sommeil. Les résultats de la variabilité de l'intervalle RR obtenus dans cette population de sujets semblent donc indiquer que l'insomnie n'est pas accompagnée d'une augmentation de l'activité du SNA sympathique en sommeil et à l'éveil comparé aux témoins bons dormeurs.

Ainsi nos résultats n'ont pas reproduit ceux de Bonnet et Arand (84)(étude conduite chez 12 sujets insomniaques et 12 témoins), qui avaient montré une augmentation de l'activité autonome sympathique telle qu'exprimée par une augmentation de la FC et du ratio LF sur HF, marqueur de la balance sympatho-vagale, à l'éveil et en sommeil chez des sujets avec insomnie chronique comparés à des témoins bons dormeurs. Il est possible que cette divergence de résultat puisse s'expliquer en partie par des différences entre les caractéristiques des populations étudiées. Tout d'abord, dans l'étude de Bonnet, seuls les sujets avec plainte d'insomnie et évidence objective d'un mauvais sommeil à la nuit expérimentale étaient inclus dans les analyses. Dans notre étude, les sujets insomniaques étaient diagnostiqués sur la base d'une plainte subjective d'insomnie seulement et parmi ces sujets seulement 5 ont mal dormi au laboratoire. Ainsi, il est possible que les perturbations autonomiques observées dans l'article de Bonnet puissent être reliées au degré de perturbations objectives de sommeil.

Par ailleurs, comme pour la SBR il est possible que l'absence de confirmation PSG d'une mauvaise nuit de sommeil chez 6 des sujets de notre groupe d'insomniaques ait pu

avoir un impact sur les composantes de la variabilité de l'intervalle RR et ainsi contribuer à atténuer les différences entre les sujets insomniaques et les bons dormeurs. Ainsi, les composantes de la variabilité de l'intervalle RR ont aussi été comparées entre insomniaques ayant bien versus mal dormi et entre bons dormeurs ayant bien versus mal dormi tel que défini objectivement en PSG. Les comparaisons effectuées entre les insomniaques ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et ayant mal dormi ($ES < 85\%$) à l'enregistrement PSG de la nuit expérimentale ont révélé chez ces derniers une petite diminution des composantes du domaine temporel de la variabilité de l'intervalle RR (voir Annexe 2 Tableau 1) alors qu'aucune différence n'est notable entre les bons dormeurs ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) (voir Annexe 2 Tableau 2). En effet, on observe des valeurs légèrement plus faibles de l'intervalle RR (augmentation de la FC), de sa variabilité (sdRR) et du PNN50 (indice considéré comme marqueur de l'activité parasympathique dans le domaine temporel) chez les insomniaques ayant mal dormi comparé aux insomniaques ayant bien dormi à la nuit expérimentale durant l'éveil et en sommeil. Toutefois, aucune différence n'est notable au niveau des composantes spectrales (LFnu, HFnu) de la variabilité de l'intervalle RR qui sont aussi des marqueurs de l'activité autonome sympathique et parasympathique respectivement. Étant donné le manque de puissance statistique ainsi que l'inconsistance des résultats, il est préférable de ne pas tirer de conclusion de ces comparaisons. Cependant, on ne peut exclure qu'il se peut que l'absence de critères objectifs d'une mauvaise nuit de sommeil chez certains insomniaques ait pu avoir un certain impact sur la variabilité de l'intervalle RR.

D'autres raisons potentielles pouvant expliquer les différences entre notre étude et celle de Bonnet, pourraient être que nous avons employé des critères plus sévères lors de la sélection de nos sujets. Par exemple, nous avons exclu les sujets ayant une TA élevée ainsi que ceux ayant des troubles sur le plan cardiovasculaire puisqu'il semblerait qu'une suractivation sympathique caractérise certains troubles cardiovasculaires notamment l'hypertension (107). Aucune mention n'est faite à ce propos quant à la sélection des sujets dans l'article de Bonnet. Aussi nous avons exclu de notre étude les sujets ayant un syndrome de l'apnée du sommeil léger, ce qui correspond à un index d'apnée/hypopnée

(IAH) ≥ 5 par heure de sommeil, alors que la limite dans l'étude de Bonnet était fixée à un IAH ≥ 10 par heure de sommeil. Or il semblerait que l'utilisation d'une fréquence d'événements respiratoires de cinq par heure de sommeil soit de plus en plus acceptée parce qu'il a été suggéré que des effets néfastes sur la santé tels que l'hypertension et la somnolence étaient observés à ce seuil (108). Aussi, il y aurait une relation positive existant entre la sévérité du syndrome de l'apnée du sommeil et la composante LF de la variabilité de l'intervalle RR, indice de l'activité sympathique cardiaque (98). Étant donné la relation directe existant entre l'IAH et les composantes sympathiques de la variabilité RR, un index d'événements respiratoires plus élevé dans le groupe insomniaque pourrait avoir contribué à la différence dans la variabilité du rythme cardiaque entre les insomniaques et les bons dormeurs de l'étude de Bonnet.

Les études ayant exploré l'hypothèse de l'hyperactivité physiologique dans l'insomnie ne font pas l'unanimité. Il est à noter que deux études récemment publiées semblent aussi aller dans le sens de nos résultats. En 2005, Varkevisser et collaborateurs (109) ont évalué des indices physiologiques de l'hyperéveil tels que la température corporelle, le cortisol salivaire et des paramètres cardiovasculaires (la FC, la période de pré-éjection cardiaque) chez des sujets avec insomnie chronique comparé à des témoins dans un protocole de routine constante pour une période de 24 heures où le sommeil n'était pas permis. Les auteurs ont trouvé une faible augmentation de ces indices physiologiques dans le groupe d'insomniaques sans que la différence entre les deux groupes soit pour autant significative. Ces résultats suggéreraient que l'état d'hyperéveil observé dans des études antérieures sur l'insomnie ait pu être spécifiquement relié au sommeil. Par ailleurs, les résultats d'une autre étude récente ayant évalué la variabilité cardiaque chez des sujets avec insomnie et des témoins bons dormeurs n'a pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes quant aux composantes spectrales de la variabilité RR (HF, LF et ratio LF sur HF) mesurées à l'éveil (110).

Conclusion

Pour conclure, ces résultats préliminaires suggèrent que les mécanismes du baroréflexe sont préservés chez les sujets atteints d'insomnie primaire chronique tels que diagnostiqués subjectivement comparé à des témoins bons dormeurs. Cependant, il est possible que l'altération des mécanismes du baroréflexe dans l'insomnie ne se révèle que lorsque les critères objectifs d'une mauvaise nuit de sommeil sont présents. Étant donné la petite taille de notre échantillon de sujets il serait intéressant de clarifier l'influence de la qualité et de la quantité de sommeil sur les mécanismes du baroréflexe dans de plus grandes cohortes de sujets insomniaques et bons dormeurs.

Bibliographie

- (1) Coquery J-M. Le système nerveux végétatif. In: Éditions De Boeck Université, ed. Neurosciences. 2e ed. Paris: 2003:443-67.
- (2) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- (3) Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. [To understand blood pressure and heart rate variability]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 May;22(5):425-52.
- (4) Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004 Sep 4;134(35-36):514-22.
- (5) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 Aug;59(2):178-93.
- (6) Parati G, Saul JP, Di RM, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995 Jun;25(6):1276-86.
- (7) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 Jul 10;213(4504):220-2.
- (8) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 Aug;84(2):482-92.
- (9) Dinh-Xuan AT, Lockhart A. Distensibilité vasculaire et fonctions des systèmes artériel et veineux. In: Piccin Nuova Libreria S.p.A, ed. Précis de Physiologie Médicale. 2e ed. Padoue, Italie: 2003:167-77.
- (10) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 Nov 24;157(21):2413-46.
- (11) Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002 Nov 19;106(21):2673-9.

- (12) Daffonchio A, Franzelli C, Di RM, et al. Effect of sympathectomy on blood pressure variability in the conscious rat. *J Hypertens Suppl* 1991 Dec;9(6):S70-S71.
- (13) Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of R-R and arterial pressure variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. *J Hypertens Suppl* 1989 Dec;7(6):S14-S15.
- (14) de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985 Jul;23(4):352-8.
- (15) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991 Oct;261(4 Pt 2):H1231-H1245.
- (16) Dinh-Xuan AT, Lockhart A. Régulation nerveuse de la circulation et contrôle rapide de la pression artérielle. In: Piccin Nuova Libreria S.p.A, ed. *Précis de Physiologie Médicale*. 2e ed. Padoue, Italie: 2003:202-13.
- (17) Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 Oct;283(4):R815-R826.
- (18) Parati G, Di RM, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000 Jan;18(1):7-19.
- (19) Laude D, Elghozi JL, Girard A, et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 Jan;286(1):R226-R231.
- (20) Parati G, Di RM, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988 Aug;12(2):214-22.
- (21) Bertinieri G, Di RM, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988 Feb;254(2 Pt 2):H377-H383.
- (22) Di RM, Castiglioni P, Mancia G, Pedotti A, Parati G. Advancements in estimating baroreflex function. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001 Mar;20(2):25-32.

- (23) Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001 Oct;19(10):1699-705.
- (24) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987 Nov;10(5):538-43.
- (25) Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 Sep;10(5):611-6.
- (26) Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension* 1995 Jul;26(1):55-9.
- (27) Kerkhof GA, Van Dongen HP, Bobbert AC. Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? *Am J Hypertens* 1998 Mar;11(3 Pt 1):373-7.
- (28) Van Dongen HP, Maislin G, Kerkhof GA. Repeated assessment of the endogenous 24-hour profile of blood pressure under constant routine. *Chronobiol Int* 2001 Jan;18(1):85-98.
- (29) Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 1964 May;19:417-22.
- (30) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993 Feb 4;328(5):303-7.
- (31) Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 May;102(5):390-6.
- (32) Jurysta F, van de BP, Migeotte PF, et al. A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol* 2003 Nov;114(11):2146-55.
- (33) Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav* 1997 Nov;62(5):1037-43.
- (34) Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995 Apr 1;91(7):1918-22.

- (35) Villa MP, Calcagnini G, Pagani J, Paggi B, Massa F, Ronchetti R. Effects of sleep stage and age on short-term heart rate variability during sleep in healthy infants and children. *Chest* 2000 Feb;117(2):460-6.
- (36) Dickerson LW, Huang AH, Thurnher MM, Nearing BD, Verrier RL. Relationship between coronary hemodynamic changes and the phasic events of rapid eye movement sleep. *Sleep* 1993 Sep;16(6):550-7.
- (37) Parati G, Di RM, Omboni S, Ulian L, Mancia G. Blood pressure variability over 24 hours: its different components and its relationship to the arterial baroreflex. *J Sleep Res* 1995 Jun;4(S1):21-9.
- (38) Conway J, Boon N, Jones JV, Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension* 1983 Sep;5(5):746-8.
- (39) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969 Jan;24(1):109-21.
- (40) Iellamo F, Placidi F, Marciani MG, et al. Baroreflex buffering of sympathetic activation during sleep: evidence from autonomic assessment of sleep macroarchitecture and microarchitecture. *Hypertension* 2004 Apr;43(4):814-9.
- (41) Legramante JM, Marciani MG, Placidi F, et al. Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation. *J Hypertens* 2003 Aug;21(8):1555-61.
- (42) Monti A, Medigue C, Nedelcoux H, Escourrou P. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol* 2002 Jun;87(2):174-81.
- (43) van de Born P, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994 Feb;266(2 Pt 2):H548-H554.
- (44) Nakazato T, Shikama T, Toma S, Nakajima Y, Masuda Y. Nocturnal variation in human sympathetic baroreflex sensitivity. *J Auton Nerv Syst* 1998 May 28;70(1-2):32-7.
- (45) Sayk F, Becker C, Teckentrup C, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension* 2007 May;49(5):1070-6.

- (46) Guasti L, Simoni C, Mainardi LT, et al. Circadian blood pressure variability is associated with autonomic and baroreflex-mediated modulation of the sinoatrial node. *Acta Cardiol* 2005 Jun;60(3):319-24.
- (47) Vaile JC, Stallard TJ, al-Ani M, Jordan PJ, Townend JN, Littler WA. Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers. *J Hypertens* 1996 Dec;14(12):1427-32.
- (48) Parati G, Di RM, Bonsignore MR, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997 Dec;15(12 Pt 2):1621-6.
- (49) Loreda JS, ncili-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001 Sep;14(9 Pt 1):887-92.
- (50) Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997 Nov;15(11):1227-33.
- (51) Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: 1993.
- (52) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: 1994.
- (53) American Sleep Disorders Association. *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: 1990.
- (54) Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep* 2004 Dec 15;27(8):1567-96.
- (55) Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ, Bush AJ, Riedel BW. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther* 2003 Apr;41(4):427-45.
- (56) Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2000 Mar 15;23(2):243-308.
- (57) Hauri PJ. Consulting about insomnia: a method and some preliminary data. *Sleep* 1993 Jun;16(4):344-50.
- (58) Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989 May;28(2):193-213.

- (59) Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001 Jul;2(4):297-307.
- (60) Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guilleminault C, Zarcone VP, Spiegel R. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 1976 Dec;133(12):1382-8.
- (61) Morin CM. The nature of insomnia and the need to refine our diagnostic criteria. *Psychosom Med* 2000 Jul;62(4):483-5.
- (62) Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Jr., et al. Sleep in the laboratory and sleep at home: comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep* 1997 Dec;20(12):1119-26.
- (63) Rosa RR, Bonnet MH. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosom Med* 2000 Jul;62(4):474-82.
- (64) Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988 Feb;11(1):54-60.
- (65) Edinger JD, Krystal AD. Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Med Rev* 2003 Jun;7(3):203-14.
- (66) Bastien CH, St-Jean G, Morin CM, Turcotte I, Carrier J. Chronic psychophysiological insomnia: hyperarousal and/or inhibition deficits? An ERPs investigation. *Sleep* 2008 Jun 1;31(6):887-98.
- (67) Merica H, Blois R, Gaillard JM. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci* 1998 May;10(5):1826-34.
- (68) Edinger JD, Glenn DM, Bastian LA, et al. Sleep in the laboratory and sleep at home II: comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep* 2001 Nov 1;24(7):761-70.
- (69) Buysse DJ,(ncoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006 Sep 1;29(9):1155-73.
- (70) Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002 Apr;6(2):97-111.
- (71) Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979 Oct;136(10):1257-62.

- (72) Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr* 2000 Sep;12(3):295-306.
- (73) Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006 Mar;7(2):123-30.
- (74) Ohayon MM, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep* 1997 Sep;20(9):715-23.
- (75) Buysse DJ, Thompson W, Scott J, et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep Med* 2007 Apr;8(3):198-208.
- (76) Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 2000 Mar;9(1):35-42.
- (77) Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-10.
- (78) Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 2003;17(3):162-72.
- (79) Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther* 2002 Aug;40(8):869-93.
- (80) Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med* 2003 Mar;65(2):259-67.
- (81) Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev* 1997 Dec;1(2):97-108.
- (82) Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol* 1967 Jun;72(3):255-64.
- (83) Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995 Sep;18(7):581-8.
- (84) Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998 Sep;60(5):610-5.

- (85) Irwin M, Clark C, Kennedy B, Christian GJ, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun* 2003 Oct;17(5):365-72.
- (86) Lanfranchi A Paola, Pennestri Marie-Hélène, Fradette Lorraine, Dumont Marie, Morin CM, Montplaisir Jacques. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2008.
- (87) Roth T, Franklin M, Bramley TJ. The state of insomnia and emerging trends. *Am J Manag Care* 2007 Nov;13(5 Suppl):S117-S120.
- (88) Dinh-Xuan AT, Lockhart A. Les hormones de la corticosurrénale. In: Piccin Nuova Libreria S.p.A, ed. *Précis de Physiologie Médicale*. 2e ed. Padoue, Italie: 2003:922-37.
- (89) Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, et al. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1998 Jul;45(1 Spec No):21-31.
- (90) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Aug;86(8):3787-94.
- (91) Schwartz S, McDowell AW, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, Blazer D. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999 Oct;47(4):313-33.
- (92) Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002 Mar;251(3):207-16.
- (93) Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007 Feb 1;30(2):213-8.
- (94) Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007 Aug 15;3(5):489-94.
- (95) Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 2003 Nov;45(6):344-50.
- (96) Ducher M, Fauvel JP, Cerutti C. Risk profile in hypertension genesis: A five-year follow-up study. *Am J Hypertens* 2006 Aug;19(8):775-80.

- (97) Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1490-6.
- (98) Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998 Dec;32(6):1039-43.
- (99) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995 Dec 1;92(11):3206-11.
- (100) La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001 Apr 24;103(16):2072-7.
- (101) Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994 May;71(5):422-30.
- (102) Thames MD, Kinugawa T, Smith ML, Borer-Dunlap ME. Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4 Suppl A):56A-60A.
- (103) Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *Br Med J* 1975 Aug 9;3(5979):346-8.
- (104) Coates TJ, Killen JD, George J, Marchini E, Silverman S, Thoresen C. Estimating sleep parameters: a multitrait--multimethod analysis. *J Consult Clin Psychol* 1982 Jun;50(3):345-52.
- (105) Trinder J. Subjective insomnia without objective findings: a pseudo diagnostic classification? *Psychol Bull* 1988 Jan;103(1):87-94.
- (106) Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997 Sep;6(3):179-88.
- (107) Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci* 2001 Jul 20;90(1-2):76-82.

- (108) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1;22(5):667-89.
- (109) Varkevisser M, Van Dongen HP, Kerkhof GA. Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal? *Sleep* 2005 Dec 1;28(12):1588-96.
- (110) Fang SC, Huang CJ, Yang TT, Tsai PS. Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *J Psychosom Res* 2008 Jul;65(1):23-30.

Annexe 1

Tableau 1. Indices de la SBR chez les sujets insomniaques ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) durant la nuit expérimentale (nuit 2).

	Éveil pré-sommeil	Stade 2	Sommeil Paradoxal
αLF, ms/mmHg			
INS \geq ES 85%	13.0 \pm 3.1	12.6 \pm 4.4	15.1 \pm 4.8
INS < ES 85%	7.6 \pm 7.5	7.2 \pm 3.9	11.1 \pm 9.7
p *	0.11	0.07	0.36
αlumped, ms/mmHg			
INS \geq ES 85%	18.0 \pm 7.8	18.8 \pm 8.6	18.6 \pm 7.4
INS < ES 85%	11.6 \pm 8.1	10.2 \pm 6.3	11.9 \pm 9.9
p *	0.25	0.10	0.14
Tot SBP/RR, ms/mmHg			
INS \geq ES 85%	20.2 \pm 8.3	19.5 \pm 9.6	16.9 \pm 8.4
INS < ES 85%	11.2 \pm 7.2	10.5 \pm 5.7	11.8 \pm 6.1
p *	0.10	0.10	0.27

Les données sont présentées en tant que moyenne \pm écart-type. * Les comparaisons entre insomniaques (INS) avec une $ES \geq 85\%$ (N=6 sujets) et ceux avec une $ES < 85\%$ (N=5 sujets) à l'enregistrement PSG ont été effectuées par le test statistique Mann-Whitney.

Tableau 2. Indices de la SBR chez les sujets bons dormeurs ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) durant la nuit expérimentale (nuit 2).

	Éveil pré-sommeil	Stade 2	Sommeil Paradoxal
αLF, ms/mmHg			
BD \geq ES 85%	12.8 \pm 4.6	11.2 \pm 3.6	10.5 \pm 3.1
BD < ES 85%	9.7 \pm 4.4	10.9 \pm 9.0	15.7 \pm 13.3
p *	0.46	0.36	0.86
αlumped, ms/mmHg			
BD \geq ES 85%	16.1 \pm 8.3	16.3 \pm 5.7	13.5 \pm 5.9
BD < ES 85%	13.9 \pm 6.1	17.2 \pm 11.1	17.6 \pm 13.7
p *	0.92	1.00	1.00
Tot SBP/RR, ms/mmHg			
BD \geq ES 85%	14.5 \pm 7.7	15.7 \pm 5.1	13.2 \pm 5.8
BD < ES 85%	17.2 \pm 9.1	17.0 \pm 10.3	16.2 \pm 10.4
p *	0.60	0.86	0.86

Les données sont présentées en tant que moyenne \pm écart-type. * Les comparaisons entre bons dormeurs (BD) avec une $ES \geq 85\%$ (N=6 sujets) et ceux avec une $ES < 85\%$ (N=5 sujets) à l'enregistrement PSG ont été effectuées par le test statistique Mann-Whitney.

Annexe 2

Tableau 1. Composantes de la variabilité RR chez les sujets insomniaques ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) durant la nuit expérimentale (nuit 2).

	Éveil pré-sommeil	Stade 2	Sommeil Paradoxal
RR moyen, ms			
INS \geq ES 85%	993 \pm 177	1035 \pm 111	979 \pm 86
INS $<$ ES 85%	900 \pm 127	926 \pm 92	908 \pm 109
p *	0.14	0.07	0.20
sdRR, ms			
INS \geq ES 85%	49 \pm 22	51 \pm 22	64 \pm 27
INS $<$ ES 85%	31 \pm 17	34 \pm 17	54 \pm 33
p *	0.17	0.20	0.47
PNN50, %			
INS \geq ES 85%	14.0 \pm 11.9	14.8 \pm 13.1	12.1 \pm 10.9
INS $<$ ES 85%	5.6 \pm 8.5	5.4 \pm 7.8	5.3 \pm 6.9
p *	0.1	0.14	0.20
LFnu			
INS \geq ES 85%	34 \pm 19	37 \pm 15	54 \pm 13
INS $<$ ES 85%	37 \pm 11	45 \pm 19	64 \pm 23
p *	0.46	0.47	0.47
HFnu			
INS \geq ES 85%	48 \pm 18	48 \pm 17	32 \pm 13
INS $<$ ES 85%	48 \pm 14	43 \pm 15	26 \pm 18
p *	0.75	0.58	0.58

Les données sont présentées en tant que moyenne \pm écart-type. * Les comparaisons entre insomniaques (INS) avec une $ES \geq 85\%$ (N=6 sujets) et ceux avec une $ES < 85\%$ (N=5 sujets) à l'enregistrement PSG ont été effectuées par le test statistique Mann-Whitney.

Tableau 2. Composantes de la variabilité RR chez sujets bons dormeurs ayant bien dormi ($ES \geq 85\%$) et mal dormi ($ES < 85\%$) durant la nuit expérimentale (nuit 2).

	Éveil pré-sommeil	Stade 2	Sommeil Paradoxal
RR moyen, ms			
BD \geq ES 85%	945 \pm 73	1058 \pm 165	1020 \pm 117
BD < ES 85%	1011 \pm 89	1070 \pm 109	1005 \pm 151
p *	0.17	0.36	0.86
sdRR, ms			
BD \geq ES 85%	42 \pm 7	47 \pm 13	48 \pm 15
BD < ES 85%	41 \pm 17	39 \pm 25	58 \pm 36
p *	0.75	0.36	0.72
PNN50, %			
BD \geq ES 85%	6.9 \pm 9.4	14.2 \pm 11.6	7.9 \pm 7.1
BD < ES 85%	7.3 \pm 9.7	9.5 \pm 10.3	7.7 \pm 9.2
p *	0.6	0.72	0.72
LFnu			
BD \geq ES 85%	48 \pm 19	41 \pm 18	58 \pm 14
BD < ES 85%	46 \pm 22	35 \pm 14	66 \pm 15
p *	0.60	0.36	0.20
HFnu			
BD \geq ES 85%	38 \pm 14	48 \pm 18	31 \pm 12
BD < ES 85%	43 \pm 22	49 \pm 12	27 \pm 8
p *	0.75	0.72	0.72

Les données sont présentées en tant que moyenne \pm écart-type. * Les comparaisons entre bons dormeurs (BD) avec une $ES \geq 85\%$ (N=6 sujets) et ceux avec une $ES < 85\%$ (N=5 sujets) à l'enregistrement PSG ont été effectuées par le test statistique Mann-Whitney.

