

# Contribution à l'étude de la physiologie et de la physiopathologie du sommeil chez l'individu normal et les patients souffrant de dépression majeure et d'insomnie primaire

*Contribution to the study of physiology and pathophysiology of sleep in healthy individual and patients suffering from major depression and primary insomnia*

**Hein M., Lanquart J.-P., Loas G., Hubain P. et Linkowski P.**

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RESUME

*Dans ce travail doctoral, nous avons démontré que dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, l'hyperéveil est un mécanisme physiopathologique fondamental favorisant la survenue de complications cardiométaboliques et d'altérations de la neurotransmission durant le sommeil. Dans ces sous-populations particulières, il semble donc essentiel de mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées pour bloquer le phénomène de l'hyperéveil tout au long de la nuit afin de permettre une meilleure prévention cardiométabolique et une meilleure évolution clinique tant sur le plan symptomatologique que sur le plan cognitif.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 137-42  
Doi : 10.30637/2019.19-057*

## ABSTRACT

*In this doctoral work, we have demonstrated that in chronic insomnia and subtypes of major depression with objective insomnia, the hyperarousal is a fundamental pathophysiological mechanism promoting the occurrence of cardio-metabolic complications and alterations of neurotransmission during sleep. In these particular subpopulations, it therefore seems essential to put in place appropriate therapeutic strategies to block the phenomenon of hyperarousal throughout the night in order to allow a better cardio-metabolic prevention and a better clinical evolution both symptomatically and cognitively.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 137-42  
Doi : 10.30637/2019.19-057*

*Key words : hyperarousal, chronic insomnia, major depression, cardio-metabolic pathologies, neurosciences, polysomnography*

## INTRODUCTION

### Epidémiologie de l'insomnie chronique

La prévalence de l'insomnie chronique varie de 9,5 % à 13,4 % dans la population générale<sup>1-3</sup>. Rapidement après son apparition, l'insomnie peut devenir chronique avec un taux de persistance à trois ans de 66,1 %. De plus, même en cas de rémission, les taux de rechute sont élevés chez les individus ayant souffert d'insomnie chronique<sup>4</sup>. Enfin, l'insomnie chronique est un important problème de santé publique puisqu'elle est associée à un impact négatif sur la qualité de vie, un absentéisme plus important et une utilisation plus élevée des soins de santé (consultation, hospitalisation et médication)<sup>5</sup>.

### Epidémiologie de la dépression majeure

En Europe occidentale, la prévalence annuelle de la dépression majeure est comprise entre 3,9 % et 6,6 % tandis que sa prévalence au cours de la vie varie de 9,9 % à 16,2 %<sup>6-9</sup>. Même si 50 % des individus déprimés majeurs sont en rémission après trois mois, il existe un passage à la chronicité dans 20 % des cas<sup>10</sup>. Cependant, chez les individus déprimés majeurs en rémission, les taux de rechute sont très élevés puisqu'ils peuvent atteindre 85 % à 15 ans<sup>11-13</sup>. En termes de santé publique, la dépression majeure est un problème important vu qu'elle est associée à une qualité de vie diminuée, un absentéisme plus important et une diminution des performances professionnelles<sup>14,15</sup>.

### Relation particulière entre l'insomnie et la dépression majeure

Il existe une relation particulière entre l'insomnie chronique et la dépression majeure. En effet, 90 % des individus déprimés majeurs ont des plaintes d'insomnie<sup>16</sup> tandis que les individus souffrant d'insomnie chronique ont plus de risque de développer une dépression ou de se suicider<sup>17,18</sup>. De plus, en fonction du moment de survenue de l'insomnie, il est possible de définir trois phénotypes de dépression majeure : la dépression majeure avec insomnie prodromale (41 %), la dépression majeure avec insomnie concomitante (30 %) et la dépression majeure avec insomnie tardive (29 %)<sup>19</sup>.

### La théorie de l'hyperéveil comme mécanisme physiopathologique commun à l'insomnie primaire et certains sous-types de dépression majeure

L'une des théories actuellement proposées pour expliquer la physiopathologie de l'insomnie chronique et de certains sous-types de dépression majeure est le modèle de l'hyperéveil<sup>20-22</sup>. Il peut être défini comme une augmentation de l'activité émotionnelle, cognitive et physiologique interférant avec le désengagement naturel de l'environnement et réduisant la probabilité de sommeil<sup>23</sup>. Dans l'insomnie chronique et certains

sous-types de dépression majeure, l'hyperéveil peut être divisé en 3 catégories étroitement liées et intervenant dans le modèle du maintien de l'insomnie : l'hyperéveil somatique (caractérisé par une activité augmentée du système autonome et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), l'hyperéveil cognitif (caractérisé par des ruminations plus importantes lors de l'endormissement) et l'hyperéveil cortical (caractérisé par une activité cérébrale nocturne accrue au PET-scan et la présence de bandes EEG à haute fréquence lors du sommeil)<sup>24,25</sup>. Ces éléments semblent indiquer un état d'hypervigilance présent tout au long du cycle de 24 h ce qui peut aider à mieux comprendre la tendance des individus souffrant d'insomnie chronique ou déprimés majeurs à avoir des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et des éveils matinaux précoces<sup>26,27</sup>.

Cependant, l'hyperéveil semble être présent uniquement dans certains sous-types de dépression majeure (caractérisés par la présence d'une insomnie objective) où suite à des altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, il entraîne une absence de réponse au test à la dexaméthasone. Chez ces individus non-répondeurs, Hubain *et al.* ont démontré que les niveaux de cortisol post-administration de dexaméthasone sont corrélés positivement avec le pourcentage d'éveil intra-sommeil et de stade 1 tandis qu'ils sont corrélés négativement avec le pourcentage de sommeil delta et paradoxal<sup>28</sup>. Staner *et al.* ont également mis en évidence un sous-type de dépression majeure caractérisé par une absence de suppression de la sécrétion de cortisol après administration de dexaméthasone et par la présence d'altérations du sommeil (sommeil delta réduit et excès d'éveil intra-sommeil ainsi que stade 1)<sup>29</sup>. Ces individus déprimés majeurs non-répondeurs présentent donc des altérations polysomnographiques similaires à celles de l'insomnie chronique et cohérentes avec le modèle de l'hyperéveil se caractérisant par une latence d'endormissement plus longue, un nombre accru d'éveils nocturnes, des éveils intra-sommeil plus long, une efficacité de sommeil réduite et un déficit en stade 2, sommeil delta ainsi que paradoxal<sup>30-32</sup>.

Chez les adolescents et les adultes à haut risque de dépression majeure, il existe des altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et des anomalies polysomnographiques (efficacité du sommeil diminuée et éveil intra-sommeil augmenté) qui semblent suggérer que dans certains cas, l'insomnie et l'hyperéveil précèdent le début de l'épisode dépressif majeur<sup>33,34</sup>. De plus, les individus déprimés majeurs en rémission avec des symptômes résiduels d'insomnie ont un risque plus élevé de rechute suite à la persistance probable de l'hyperéveil entre les épisodes dépressifs majeurs<sup>35,36</sup>. Donc, l'hyperéveil semble jouer un rôle important dans le développement de l'insomnie précédant le premier épisode dépressif majeur ou les éventuelles rechutes dépressives et pourrait être le mécanisme physiopathologique expliquant le risque plus élevé de dépression majeure chez les individus souffrant d'insomnie chronique.

### Hypothèses du travail doctoral

Sur base du modèle de l'hyperéveil dans l'insomnie chronique et certains sous-types de dépression majeure, notre travail doctoral a investigué de manière empirique trois hypothèses principales :

- Dans les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, il existe un pattern polysomnographique associé à l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil) similaire à celui présent dans l'insomnie chronique tant pour la totalité de la nuit que pour les tiers de nuit ;
- Ces altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil) sont associées à un risque cardiométabolique (hypertension artérielle et diabète de type 2) accru chez les individus souffrant d'insomnie chronique ou déprimés majeurs ;
- Chez les individus déprimés majeurs avec ces altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil), il existe des altérations de la neurotransmission caractérisées par la présence d'une organisation *small-world* moins efficiente du réseau neuronal durant le sommeil.

L'objectif final de ce travail doctoral était donc de démontrer que dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, l'hyperéveil est un mécanisme physiopathologique fondamental favorisant la survenue de complications cardio-métaboliques et d'altérations de la neurotransmission durant le sommeil.

### Résultats et implications cliniques en rapport avec la 1<sup>e</sup> hypothèse du travail doctoral<sup>37-39</sup>

Dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, il existe un pattern polysomnographique compatible avec le modèle de l'hyperéveil tant au niveau de la totalité de la nuit (latence d'endormissement allongée, augmentation du nombre du nombre ainsi que de la durée des éveils intra-sommeil, diminution de l'efficacité du sommeil et déficit en sommeil delta ainsi que paradoxal) que des tiers de nuit (augmentation de l'éveil intra-sommeil lors des 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> tiers de nuit, déficit en sommeil delta lors du 1<sup>er</sup> tiers de nuit et déficit en sommeil paradoxal lors des 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> tiers de nuit). Cette dynamique des altérations polysomnographiques lors des tiers de nuit est cohérente avec la localisation des principales altérations cognitives et biologiques associées à l'hyperéveil présentes dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective. Donc, dans ces sous-populations particulières, l'hyperéveil est associé à une fragmentation excessive du sommeil et une privation de sommeil affectant tant le sommeil delta que paradoxal.

Dans l'insomnie chronique, les traitements médicamenteux peuvent bloquer l'hyperéveil en favorisant les systèmes de maintien du sommeil (GABA) ou en inhibant les systèmes de l'éveil (histamine, orexine, ...). Cependant, les traitements médicamenteux avec un temps de demi-vie court ne permettront qu'un blocage partiel de l'hyperéveil favorisant la persistance d'un excès d'éveil intra-sommeil lors du 3<sup>e</sup> tiers de nuit tandis que les traitements médicamenteux avec un temps de demi-vie long permettront un blocage complet de l'hyperéveil en supprimant l'excès d'éveil intra-sommeil lors du 3<sup>e</sup> tiers de nuit. Donc, il est important que le temps de demi-vie des molécules choisies soit suffisamment long pour empêcher la survenue de l'hyperéveil en fin de nuit chez les individus souffrant d'insomnie chronique.

Dans les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, les antidépresseurs sédatifs et les traitements neuroleptiques utilisés lors des stratégies d'augmentation peuvent bloquer l'hyperéveil en inhibant les systèmes de l'éveil (via les récepteurs 5-HT<sub>2A/C</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, H<sub>1</sub> et  $\alpha_1$ ) ce qui permet une amélioration du sommeil et des symptômes dépressifs tandis que les traitements antidépresseurs non sédatifs utilisés en monothérapie ne permettent pas de bloquer l'hyperéveil ce qui peut maintenir ou aggraver les altérations du sommeil entraînant une évolution clinique moins favorable. De manière similaire à l'insomnie chronique, en cas d'utilisation d'agonistes des récepteurs aux benzodiazépines, il est nécessaire de choisir des molécules avec un temps de demi-vie suffisamment long pour supprimer l'excès d'éveil intra-sommeil lors du 3<sup>e</sup> tiers de nuit induit par l'hyperéveil. Donc, dans les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, il semble indispensable de mettre en place un traitement adapté afin de bloquer l'hyperéveil et permettre une meilleure évolution clinique.

Cette 1<sup>e</sup> partie du travail doctoral permet une meilleure compréhension de l'implication de l'hyperéveil dans la physiopathologie de l'insomnie chronique et des sous-types de dépression majeure avec insomnie objective.

### Résultats et implications cliniques en rapport avec la 2<sup>e</sup> hypothèse du travail doctoral<sup>40-48</sup>

Dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, les altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil) sont associées à un risque cardiométabolique (hypertension artérielle et diabète de type 2) accru ce qui entraîne un risque cardio-vasculaire accru dans ces sous-populations particulières.

Au niveau physiopathologique, ces altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil) induisent :

- Une activation vespérale de l'axe hypothalamo-

hypophysio-surrénalien, une diminution de la sensibilité à l'insuline, une diminution de la tolérance au glucose et des altérations de la régulation des taux de ghréline/leptine favorisant le développement d'une résistance à l'insuline et la survenue d'un diabète de type 2 ;

- Une activation de certains mécanismes pro-inflammatoires, une hyperactivité du système nerveux autonome et une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien favorisant une dérégulation tensionnelle et la survenue d'une hypertension artérielle.

De plus, en cas de survenue concomitante avec le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, il peut exister une potentialisation de ces différentes altérations endocriniennes, inflammatoires et du système sympathique avec comme conséquence une majoration du risque cardiométabolique chez les individus souffrant d'insomnie chronique ou déprimés majeurs.

Dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective, l'amélioration de la durée et du maintien du sommeil par la mise en place de prises en charge médicamenteuses ou non médicamenteuses bloquant l'hyperéveil peut permettre de réduire le risque cardiovasculaire dans ces sous-populations particulières par l'intermédiaire d'une amélioration du profil tensionnel (via une diminution de l'anxiété et de l'activité du système sympathique) et d'un meilleur contrôle glycémique (via une meilleure sensibilité à l'insuline, une meilleure tolérance au glucose, un meilleur métabolisme du glucose, une meilleure régulation des taux de ghréline/leptine et une diminution de l'anxiété). Par ailleurs, en cas de survenue concomitante avec le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, il est également important de prendre en charge ce syndrome de manière adéquate afin d'éviter la persistance d'altérations biologiques associées à un risque cardiométabolique accru chez les individus souffrant d'insomnie chronique ou déprimés majeurs.

Cette 2<sup>e</sup> partie du travail doctoral semble donc confirmer que les altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil (privation de sommeil et fragmentation excessive du sommeil) sont associées à un risque cardiométabolique (hypertension artérielle et diabète de type 2) accru ce qui pourrait expliquer partiellement la surmortalité cardiovasculaire dans l'insomnie chronique et les sous-types de dépression majeure avec insomnie objective.

### Résultats et implications cliniques en rapport avec la 3<sup>e</sup> hypothèse du travail doctoral<sup>49,50</sup>

Dans les neurosciences, l'étude des réseaux occupe une place de plus en plus importante. Les réseaux sont constitués par un ensemble de nœuds et de liens entre les paires de nœuds permettant une représentation mathématique de systèmes biologiques,

sociaux et informatiques complexes. De plus, au sein de ces réseaux, il est possible de définir la " *characteristic path length* " correspondant au nombre minimum de liens nécessaires pour réaliser une connexion entre 2 nœuds et le " *clustering coefficient* " correspondant à une mesure du regroupement topologique des liens entre les nœuds. Or, la combinaison de ces 2 paramètres permet de définir trois types de réseaux avec leurs propres caractéristiques : les réseaux ordonnés (caractérisé par un " *clustering coefficient* " élevé et une " *characteristic path length* " longue), les réseaux aléatoires (caractérisé par un " *clustering coefficient* " bas et une " *characteristic path length* " courte) et les réseaux small-world (caractérisé par un " *clustering coefficient* " élevé et une " *characteristic path length* " courte). Parmi ces différents types de réseaux, le modèle de l'organisation small-world des réseaux est très attractif pour expliquer l'organisation des réseaux anatomiques, fonctionnels ou effectifs au niveau cérébral vu qu'il est compatible à la fois avec le traitement cérébral de l'information ségrégué/spécialisé et distribué/intégré.

Chez les individus normatifs, lors du sommeil delta et paradoxal, il existe une organisation small-world du réseau neuronal permettant un fonctionnement cognitif très efficace grâce à un coût minimal en connexions, une synchronisation ainsi qu'un transfert rapide des informations et un équilibre entre le traitement local et l'intégration globale des informations.

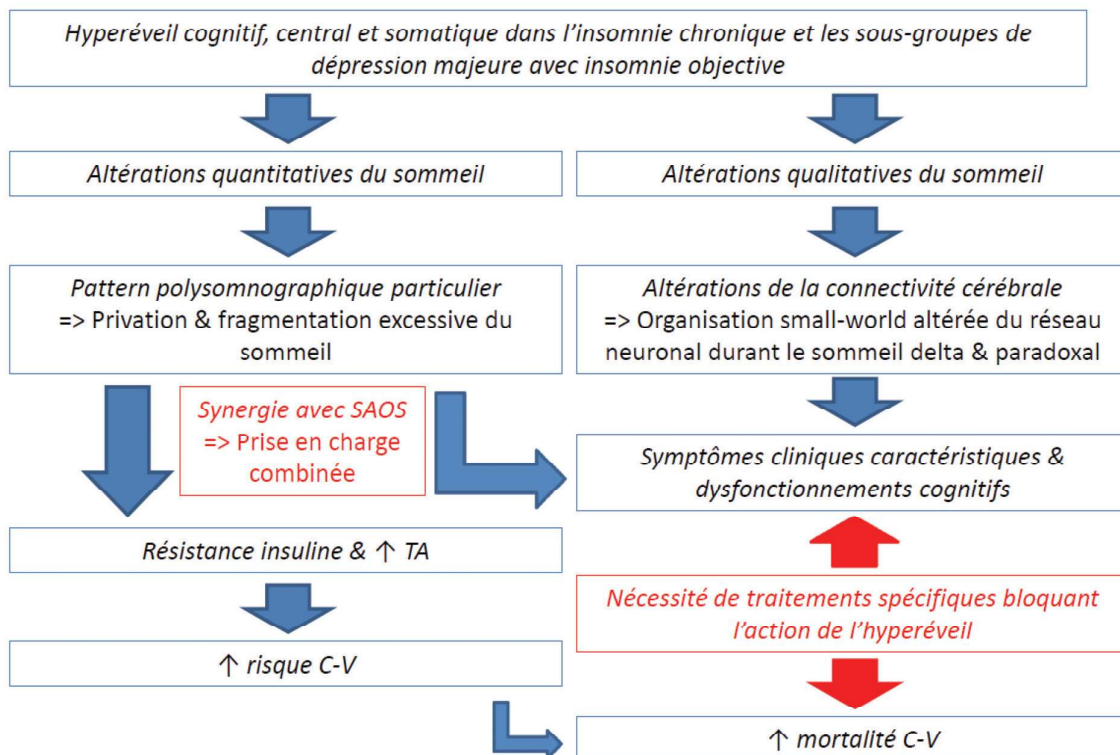
Chez les individus déprimés majeurs avec des altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil, le dysfonctionnement de certaines fonctions cognitives (consolidation de la mémoire, adaptation émotionnelle et régulation de l'humeur) et la survenue de certains symptômes caractéristiques (comme la qualité particulière de l'humeur) peuvent s'expliquer par l'existence d'altérations de cette organisation *small-world* du réseau neuronal durant le sommeil paradoxal. Or, sur le plan thérapeutique, les traitements antidépresseurs rééquilibrant les systèmes monoaminergiques et cholinergiques peuvent permettre une amélioration de ces dysfonctionnements cognitifs et de ces symptômes cliniques spécifiques en restaurant cette organisation small-world du réseau neuronal durant le sommeil paradoxal chez les individus déprimés majeurs avec des altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil.

Cette 3<sup>e</sup> partie du travail doctoral permet une meilleure compréhension de la survenue de certains symptômes cliniques caractéristiques, de certains dysfonctionnements cognitifs et de l'efficacité de certains traitements antidépresseurs chez les individus déprimés majeurs avec des altérations polysomnographiques compatibles avec le modèle de l'hyperéveil.

Conflits d'intérêt : néant.



## SYNTHESE ET CONCLUSIONS



## BIBLIOGRAPHIE

- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006;7(2):123-30.
- Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L, Ivers H, Mérette C, Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540-8.
- Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med.* 2009;10(9):952-60.
- Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA *et al.* The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):447-53.
- Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2010;14(6):379-89.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* 2004;420:21-7.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-105.
- Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Wang JL, McDonald K, Bulloch AG. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. *Can J Psychiatry.* 2015;60(1):23-30.
- Hein M, Mungo A, Hubain P. Vortioxetine: What place in the management of major depression. *Rev Med Brux.* 2019;40(3):177-9.
- Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry.* 2002;181:208-13.
- Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T *et al.* Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. See comment in PubMed Commons below *Psychol Med.* 2003;33(5):839-45.
- Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lobracc S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry.* 1992;149(6):795-800.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W *et al.* Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):1000-6.
- Rapaport MH, Clary C, Fayyad R, Endicott J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2005;162(6):1171-8.
- Sanderson K, Tilse E, Nicholson J, Oldenburg B, Graves N. Which presenteeism measures are more sensitive to depression and anxiety? *J Affect Disord.* 2007;101(1-3):65-74.
- Mendelson WB, Gillin JC, Wyatt RD. *Human Sleep and Its Disorders.* New York:Plenum Press;1977.
- Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U *et al.* Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):10-9.
- Bjørngaard JH, Bjerkeset O, Romundstad P, Gunnell D. Sleeping problems and suicide in 75,000 Norwegian adults: a 20 year follow-up of the HUNT I study. *Sleep.* 2011;34(9):1155-9.
- Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):9-15.
- Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalter K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):547-58.

21. van den Burg W, van den Hoofdakker RH. Total sleep deprivation on endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1975;32(9):1121-5.
22. Zung WW, Wilson WP, Dodson WE. Effect of depressive disorders on sleep EEG responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1964;10:439-45.
23. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179-92.
24. Hein M, Hubain P, Linkowski P, Loas G. Support for insomnia: recommendations for practice in general medicine. *Rev Med Brux.* 2016;37:235-41.
25. Leistedt S, Kempnaers C, Linkowski P. Neurophysiological and clinical aspects of psychophysiological insomnia. *Rev Med Brux.* 2007;28(1):11-20.
26. Pérusse AD, Turcotte I, St-Jean G, Ellis J, Hudon C, Bastien CH. Types of primary insomnia : Is hyperarousal also present during napping? *J Clin Sleep Med.* 2013;9(12):1273-80.
27. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. MSLT in primary insomnia: stability and relation to nocturnal sleep. *Sleep.* 2011;34(12):1647-52.
28. Hubain PP, Staner L, Dramaix M, Kerkhofs M, Papadimitriou G, Mendlewicz J *et al.* The dexamethasone suppression test and sleep electroencephalogram in nonbipolar major depressed inpatients : a multivariate analysis. *Biol Psychiatry.* 1998;43(3):220-9.
29. Staner L, Duval F, Haba J, Mokrani MC, Macher JP. Disturbances in hypothalamo pituitary adrenal and thyroid axis identify different sleep EEG patterns in major depressed patients. See comment in PubMed Commons below *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):1-8.
30. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C *et al.* Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2014;18(3):195-213.
31. Hubain P, Le Bon O, Vandenhende F, Van Wijnendaele R, Linkowski P. Major depression in males: effects of age, severity and adaptation on sleep variables. *Psychiatry Res.* 2006;145(2-3):169-77.
32. Smagula SF, Reynolds CF 3rd, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Dam TT, Hughes-Austin JM *et al.* Sleep architecture and mental health among community-dwelling older men. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2015;70(5):673-81.
33. Bat-Pitault F, Da Fonseca D, Cortese S, Le Strat Y, Kocher L, Rey M *et al.* The sleep macroarchitecture of children at risk for depression recruited in sleep centers. *Eur Psychiatry.* 2013;28(3):168-73.
34. Mathew SJ, Coplan JD, Goetz RR, Feder A, Greenwald S, Dahl RE *et al.* Differentiating depressed adolescent 24 h cortisol secretion in light of their adult clinical outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(7):1336-43.
35. Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C *et al.* Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):77-82.
36. Dombrovski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, Houck PR, Buysse DJ, Andreescu C *et al.* Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety.* 2008;25(12):1060-6.
37. Hein M, Senterre C, Lanquart JP, Montana X, Loas G, Linkowski P *et al.* Hyperarousal during sleep in untreated primary insomnia sufferers: A polysomnographic study. *Psychiatry Res.* 2017;253:71-8.
38. Hein M, Senterre C, Lanquart JP, Montana X, Loas G, Linkowski P *et al.* Hyperarousal during sleep in untreated, major depressed subjects with prodromal insomnia: A polysomnographic study. *Psychiatry Res.* 2017;258:387-95.
39. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):273.
40. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in insomnia sufferers: a study on 1311 subjects. *Respir Res.* 2017;18(1):135.
41. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in insomnia sufferers: A study with 1311 individuals. *J Psychosom Res.* 2017;103 :63-9.
42. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in major depression: a observational and retrospective study on 703 subjects. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):165.
43. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in major depression: A study with 703 individuals referred for polysomnography. *J Affect Disord.* 2019;243:23-32.
44. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in insomnia sufferers: A study on 1311 individuals referred for sleep examinations. *Sleep Med.* 2018;46:37-45.
45. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Objective sleep alterations and long-term use of short or intermediate half-life benzodiazepine receptor agonists are risk factors for high blood pressure in individuals with insomnia: A study in 1272 individuals referred for sleep examinations. *Sleep Med.* 2019;53:115-23.
46. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in major depression: A study on 703 individuals referred for sleep examinations. *Psychosomatics.* 2018;59(2):144-57.
47. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Risk of high blood pressure associated with objective insomnia and self-reported insomnia complaints in major depression: A study on 703 individuals. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(6):538-47.
48. Hein M, Lanquart JP, Hubain P, Loas G. Risk of resistant hypertension associated with restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: A study on 673 treated hypertensive individuals. *Sleep Med.* 2019;63:46-56.
49. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. The sleep network organization during slow-wave sleep is more stable with age and has small-world characteristics more marked than during REM sleep in healthy men. *Neurosci Res.* 2019;145:30-8.
50. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Alterations of Neural Network Organisation during Rapid Eye Movement Sleep and Slow-Wave Sleep in Major Depression: Implications for Diagnosis, Classification, and Treatment. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019;291:71-8.

#### Correspondance :

M. HEIN  
Hôpital Erasme  
Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil  
Route de Lennik, 808  
1070 Anderlecht  
E-mail : matthieu.hein@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 26 juillet 2019 ; accepté dans sa version définitive le 19 septembre 2019.