UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
SCD

ANNEE : 2008

THESE N° 3323 /1

ALTERNATIVES AUX BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES ET APPARENTES DANS LE TRAITEMENT DES INSOMNIES

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 184382 8

présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 27 juin 2008

PAR

Alexandre D'ANGELO

Né le 27 Février 1982 à Epernay

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme Martine LARTIGUE Maître de Conférence	- Président
M. le Professeur Jacques BUXERAUD	- Juge
M. Yves TARNAUD Pharmacien	- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE	Monsieur **COMBY** Francis
ASSESSEURS	Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe
	Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférence

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE-BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
	INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE-BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE **(en disponibilité)**
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE-CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES-INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS

ALTER A MI-TEMPS

GIRY Karine	Sce Mme le Prof. CHULIA

Mes remerciements,

A mon président de thèse Madame Martine Lartigue,

pour le temps l'aide et les conseils précieux que vous m'avez accordé dans la réalisation de ce travail.

Je vous suis infiniment reconnaissant de m'avoir permis de mener à bien ce projet qui concrétise nos 6 années d'études.

Mes remerciements,

A Monsieur Jacques Buxeraud et Monsieur Yves Tarnaud,

le fait d'avoir accepté de juger mon travail est pour moi un très grand honneur.

Le dynamisme, la conviction et l'énergie que vous vous employez à mettre au profit de notre profession est un modèle pour nous tous.

A ma famille,

Maman, Papa, mon Frère, vous avez toujours cru en moi et pour votre confiance et votre amour indéfectibles, je ne vous remercierai jamais assez.

A Virginie,

Peut-on rêver à plus sublime compagne ?

Peut-on rêver à plus patient mécène ?

Ces rêves sont ma réalité.

A Andréa et Gérard,

le gamin s'est toujours senti à l'aise chez vous où félins et gentillesse étaient toujours là pour l'accueillir chaleureusement !

A mes chers amis,

Julien, ta transformation (enfin !) en a surpris plus d'un ! Et le résultat valait la peine d'attendre ma foi ! Un grand merci à Camille pour ce tour de force !

Thomas, nous avons partagé de nombreux évènements intenses tous les deux au bout desquels j'ai découvert un ami sincère et attentionné ! Et un raconteur d'histoires « drôles » aux succès inconstants !

Tony, le v.t.t nous a conduit bien loin de chez nous mais nous a permis des percer les secrets des canadiennes ! Et à Nathalie, notre assistance technique !

Xavier, chercheur de nouveaux talents abracadabrants et organisateur émérite de soirées inoubliables et Cécile, sa compagne, dont la patience n'a d'égale que sa gentillesse !

Benoît, l'homme le plus sportif du monde (sur le papier…) et Céline, la femme la plus sportive du monde (par procuration) !

Yann, casino, plage, Saint Vaury, quel garçon éclectique !

Philippe et Martial, les mal-aimés, mais sûrement pas de nous.

A mes futurs confrères,

Yves et Catherine Mappa, sans hésiter vous m'avez confié d'importantes responsabilités, je vous remercie de cette confiance et de la chance que j'ai de travailler avec deux personnes si captivantes.

Danièle Bouthier, Catherine Thomas et Patrick Le Duc, grâce à vous j'ai appris le sens des mots rigueur, efficacité et surtout convivialité.

Sommaire

1. Physiologie du sommeil

1.1 Historique

1.2 Etude du sommeil

1.3 Neurobiologie du cycle veille/sommeil

1.4 Variabilité du sommeil : cas de l'enfant et de la personne âgée

1.5 Les horloges biologiques

1.6 Rôles du sommeil

1.7 Variations des fonctions physiologiques au cours du sommeil

2. Insomnies et traitements habituels

2.1 Généralités

2.2 Le traitement classique de l'insomnie : les benzodiazépines hypnotiques et apparentés

3. Les alternatives aux benzodiazépines hypnotiques et apparentés

3.1 Les traitements médicamenteux

3.2 Les traitements non médicamenteux

Introduction

Le sommeil est une fonction physiologique vitale à laquelle nous consacrons un tiers de notre temps. Et pourtant le rôle de cette fonction physiologique, présente avant même notre naissance, n'est pas encore complètement élucidé, tant le sommeil est un processus complexe. En revanche ce qui est bien connu, ce sont les conséquences néfastes sur la santé d'un manque de sommeil. Dormir n'est pas du temps perdu.

Malheureusement notre rythme de vie actuelle fait que le temps consacré au sommeil est de plus en plus réduit. Au début du XXe siècle, la durée moyenne du sommeil était de 9 heures. Aujourd'hui elle est de 7 h 30. De plus l'omniprésence de situations stressantes met à mal l'équilibre régissant la veille et le sommeil. C'est pour cela que les pathologies liées à un manque de sommeil sont de plus en plus répandues dans nos pays industrialisés. La plus fréquente est l'insomnie.

Cette pathologie complexe d'origine plurifactorielle touche 10 à 20 % de la population générale. L'insomnie n'est pas un trouble bénin, c'est un facteur de risque pour de nombreuses pathologies (anxiété, dépression, obésité, diabète, troubles cardiovasculaires) et ses répercussions sur la vie courante sont sources de mal-être. C'est pour cela que le diagnostic étiologique et le traitement adéquat requièrent temps et compétences, c'est la condition *sine qua non* pour éviter la chronicité d'une insomnie aiguë.

Mais à l'heure actuelle les traitements de l'insomnie consistent en une prescription quasi systématique d'une benzodiazépine (BZD) hypnotique ou d'un apparenté et ce quel que soit le type d'insomnie. Ce traitement médicamenteux est parfaitement justifié dans certaines formes d'insomnies, mais on constate que la durée d'utilisation de ces médicaments dépasse largement la durée recommandée. On favorise alors la chronicité de l'insomnie.

Pourtant, des alternatives pharmacologiques et non pharmacologiques aux BZD hypnotiques et apparentés existent. Le médecin dispose d'autres options pour traiter efficacement l'insomnie.

L'objet de cette thèse sera tout d'abord d'effectuer une synthèse des données actuelles concernant le sommeil :

- Qu'est ce que le sommeil ?
- Les structures cérébrales impliquées.
- Ses mécanismes.
- Ses processus de régulation.
- Ses rôles et implications dans les autres fonctions biologiques.

Nous nous intéresserons ensuite à l'insomnie et à ses traitements habituels :

- Qu'est ce que l'insomnie ?
- Epidémiologie de l'insomnie.
- Ses causes et ses conséquences.
- Ses traitements habituels : les BZD et apparentés.

Pour terminer nous aborderons les alternatives thérapeutiques à la disposition du médecin pour traiter au mieux l'insomnie :

- Traitements médicamenteux (antidépresseurs, mélatonine...).
- Traitements non médicamenteux (thérapie cognitivo-comportementale, règles d'hygiène...).

1. PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

1. Physiologie du sommeil

1.1 Historique

L'étude et la compréhension du sommeil est un sujet qui n'a cessé de préoccuper les hommes depuis bien longtemps. C'est un sujet en perpétuelle évolution, évolution étant liée à l'époque, la culture, les croyances religieuses et la science.

L'Egypte antique, vers moins 2500 avant Jésus Christ, considérait le sommeil comme étant une période durant laquelle le monde des humains, des dieux et des êtres désincarnés pouvaient se rencontrer [43].
Pour eux le jour était le règne du monde organisé et la nuit le règne des ténèbres et de tous les dangers.
Le sommeil était l'intermédiaire indispensable pour recevoir le rêve et ainsi entrouvrir les portes sur le monde des dieux et des démons, des êtres désincarnés et des morts.
Les Egyptiens attribuaient déjà au sommeil des fonctions essentielles comme l'accès au rêve, la communication entre les hommes et les dieux, mais aussi la réparation et la régénération du corps et de l'esprit [43].

Dans la mythologie grecque, la déesse de la nuit, Nyx, est la mère d'Hypnos (le sommeil) et de Thanatos (la mort) ainsi que d'autres divinités de « mauvaises augures » telle que Némésis (la vengeance) ou Géras (la vieillesse) [23]. Et Hypnos engendra Morphée, le dieu des rêves. Le sommeil va peu à peu se dissocier des divinités grâce aux philosophes comme Aristote et 5 siècles plus tard, aux scientifiques tel que Galien.

Puis il faut attendre le XIXème siècle pour observer une évolution significative dans la compréhension et l'interprétation du sommeil avec Alfred Maury en 1861 et Hervey de Saint Denis en 1867 [35]. Ils sont à l'origine de la 1ère interprétation non métaphysique de l'apparition du rêve. Ils avancent l'idée de l'existence d'une liaison du sommeil avec la psychologie au niveau de l'endormissement et du rêve.

Le XXème siècle pose les bases modernes de l'étude et de la compréhension du sommeil. Cette démarche scientifique cherche à localiser et à identifier les mécanismes et les acteurs responsables du sommeil.

En 1913, Piéron et son équipe injectent le liquide céphalo-rachidien d'un chien privé de sommeil à un chien « normal », entraînant un sommeil profond chez le receveur. Il émit l'hypothèse que pendant un éveil prolongé, il devait y avoir accumulation d'un « facteur hypnogène » responsable du sommeil. C'est la théorie peptidergique du sommeil [30]. En partant de cette théorie, on isola le premier facteur hypnogène : le delta sleep inducing peptide (DSIP).

En 1918, une épidémie d'encéphalite (grippe espagnole) envahit l'Autriche entraînant chez certains malades un coma alors que d'autres ne dormaient pas pendant plusieurs jours avant de mourir.
L'étude de ces cas par Constantin Von Economo lui permit de distinguer deux types de lésions :

- La lésion des malades restant dans le coma était située au niveau de l'hypothalamus postérieur ou de la partie haute du mésencéphale.
- La lésion des malades insomniaques était située au niveau de l'hypothalamus antérieur.

Il donna le nom de Wachzentrum (centre de l'éveil) à la région de l'hypothalamus postérieur et Schlafzentrum (centre du sommeil) à la région de l'hypothalamus antérieur.
C'est la première fois dans l'histoire de l'étude du sommeil que le contrôle de la veille et du sommeil était associé au tronc cérébral et à l'hypothalamus [30 ; 29].

Hans Berger met au point, en 1928, l'électroencéphalogramme, l'EEG, découverte qui va révolutionner l'étude du sommeil [35].

En 1936, Bremer mis en évidence une activité corticale permanente et lente dans une préparation de cerveau isolé, analogue à celle observée lors du sommeil. Il venait d'identifier le sommeil lent (SL), ou sommeil à ondes lentes, encore appelé sommeil NREM (non rapid eye movement) [35].

Grâce à l'EEG, Loomis et Davis décrivent en 1937 les premiers stades du sommeil en fonction de leur intensité ou de leur profondeur. Ils découpèrent le sommeil en 5 parties : les stades A et B sont ceux de l'endormissement, le stade C le sommeil léger et les stades D et E le sommeil profond [6 ; 9].

En 1949, Horace Magoun et Giuseppe Moruzzi avancent la théorie réticulaire de l'éveil en démontrant le rapport entre le déclenchement du sommeil et les structures caudales du tronc cérébral. La formation réticulée mésencéphalique devint alors le système d'éveil [30].
Cette découverte du « système d'éveil » au niveau de la formation réticulée mésencéphalique éliminait toute théorie active du sommeil. Celui-ci était expliqué, en vertu du « Principe d'économie » par une « non activation passive » du système d'éveil selon des processus de « désactivation en avalanche » [30].

Dans les années 50, Michel Jouvet pour la France et Nathaniel Kleitman et Eugène Aserinsky pour les Etats-Unis découvrent un nouveau stade de sommeil : le sommeil paradoxal (SP) ou REM (rapid eyes mouvements) [8 ; 9 ; 35]. **Les états de vigilance** sont donc au nombre de trois : **l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal**.
La découverte du SP a permis de considérer le sommeil comme un phénomène actif et non plus passif.

Depuis, l'évolution de la science (découverte de nouveaux neurotransmetteurs cérébraux, amélioration des techniques d'exploration cérébrale...) a permis de mieux cerner le fonctionnement du sommeil et d'identifier les réseaux de l'éveil et du sommeil ainsi que ses répercutions physiologiques multiples.

1.2 Etude du sommeil

1.2.1 Définition

Le sommeil est un état physiologique périodique caractérisé par une suspension immédiatement réversible de la vigilance.

1.2.2 Topographie anatomique

Le sommeil nécessite des structures neuro-anatomiques et des systèmes fonctionnels nerveux très élaborés intégrés à l'encéphale.
Nous allons donc brièvement parler de l'encéphale et des différentes structures anatomiques ayant un rapport avec le sommeil.

L'encéphale se compose de 5 parties : le télencéphale, le diencéphale, le myélencéphale, le métencéphale et le mésencéphale.

- Le télencéphale donne les deux hémisphères cérébraux, le système limbique (contenant l'hippocampe et l'amygdale) et les noyaux gris centraux.

- Le diencéphale (figure 1) se situe sous les hémisphères cérébraux et se compose du thalamus et de l'hypothalamus.

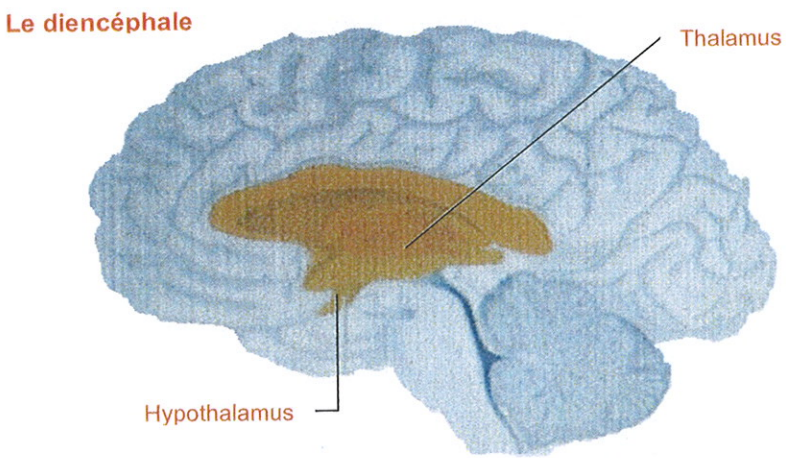

Figure 1 : coupe sagittale de l'encéphale localisant le diencéphale.

- Le myélencéphale donne le bulbe rachidien.

- Le métencéphale donne la protubérance annulaire et le cervelet.

- Le tronc cérébral (figure 2) :

Le bulbe rachidien, la protubérance annulaire et le mésencéphale donnent le tronc cérébral.

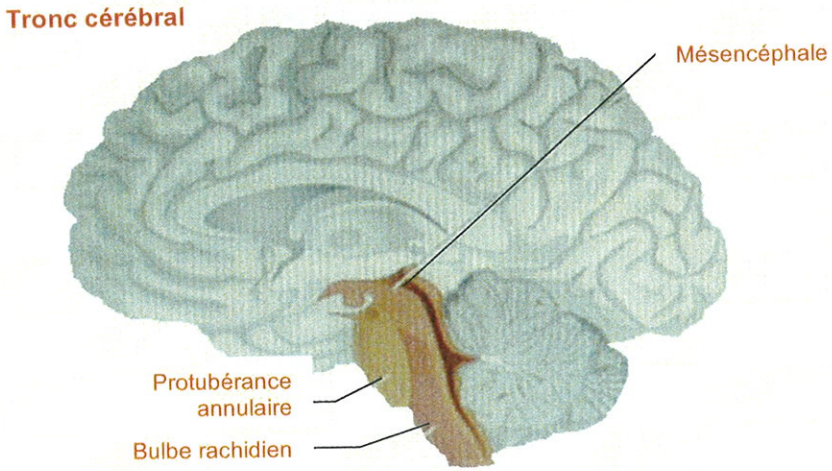

Figure 2 : coupe sagittale de l'encéphale localisant le tronc cérébral.

Dans le tronc cérébral, nous trouvons plusieurs structures très intéressantes pour le sommeil [6 ; 9 ; 35 ; 57] :

- La formation réticulée

Structure nerveuse allant de la région bulbaire à l'hypothalamus. Elle intervient dans la régulation de fonctions vitales (comme le sommeil), le contrôle d'activités motrices réflexes (tonus postural) et dans des fonctions cognitives (l'attention).

- Le pont

Région proéminente située entre le mésencéphale et le bulbe rachidien. Cette région participe à la communication entre les centres cérébraux supérieurs et la moelle épinière, contient le centre pneumotaxique et participe à la veille.

- Le locus coeruleus

C'est un noyau noradrénergique et cholinergique relié à de nombreuses structures comme l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus. Il joue un rôle dans l'anxiété, la peur et le sommeil. Il se situe dans la partie dorsale du pont.

- Les noyaux du Raphé

Ils se dispersent entre le bulbe rachidien, le pont et le mésencéphale et participent aux mécanismes de la douleur et au cycle veille/sommeil (pour les noyaux sérotoninergiques).

1.2.3 Electrophysiologie cérébrale

Le sommeil a toujours fasciné. Pourquoi dormons nous est une question sans cesse reposée. Intuitivement la réponse est simple, nous dormons car nous sommes « fatigués » et nous ne le sommes plus après une nuit de sommeil dit « récupérateur ». Le sommeil normal est associé à trois éléments [35]:

- L'inactivité, souvent dans une position particulière (allongé).

- Un élément temporel bien déterminé au cours des 24 heures (la nuit).

- Un détachement du cerveau d'un certain nombre d'apports sensoriels.

1.2.3.1 Evolution de la classification des stades du sommeil

Grâce à l'EEG, l'activité électrique cérébrale a pu être enregistré durant le sommeil, permettant ainsi une étude plus précise du phénomène.
En 1935, Loomis *et al.* [9] décrivent les premiers grapho-éléments du sommeil chez l'homme : des trains d'activité alpha brefs, des fuseaux et des potentiels aléatoires que l'on désignent aujourd'hui par activité delta [8 ; 9].
La présence de tel ou tel grapho-élément était la base de l'étude du sommeil et permettait de distinguer différents états ou stades de sommeil. Ils ont décrit 5 stades après l'endormissement :

- Le stade A contenait des trains d'ondes alpha.
- Le stade B est un tracé de faible voltage sans ondes alpha.
- Le stade C contenait des fuseaux.
- Le stade D contenait des fuseaux ainsi que des potentiels aléatoires.
- Le stade E ne contenait que des potentiels aléatoires.

Puis Dement et Kleitman établir en 1957 une meilleure classification grâce à une analyse plus détaillée de l'EEG et l'utilisation de l' électrooculogramme (EOG).
Cette classification comporte 4 stades [8 ; 9]:

- Le stade 1 est surtout caractérisé par l'absence complète de fuseaux, et comprend tout ce qui n'est pas de l'éveil ou des stades 2,3 ou 4. Il est divisé en deux avec un stade 1 « descendant » (correspondant à l'endormissement) et un stade 1 « ascendant » (correspondant au 3ème état de vigilance que nous verrons un peu plus tard).

- Le stade 2 comporte des fuseaux sur un tracé de faible voltage, ainsi que des potentiels K.

- Le stade 3 est intermédiaire entre les stades 2 et 4, et on y voit des ondes lentes et des fuseaux.

- Le stade 4 est quant à lui défini par un minimum de 50% d'ondes lentes dépassant 100 μV d'amplitude.

Enfin Jouvet en 1959 utilisa un 3ème signal physiologique : l'électromyogramme (EMG). En plaçant des électrodes au niveau des muscles de la nuque d'un chat, et alors que l'animal semblait dormir profondément, son tracé EEG devenait moins intense et l'activité tonique des muscles de la nuque disparaissait complètement.
C'est ainsi que l'identité d'un nouveau stade du sommeil fut découvert : le stade paradoxal (qui correspond au stade 1 « ascendant » vu plus haut) [8 ; 9].

1.2.3.2 Caractéristiques et organisations actuelles des états de vigilance

Aujourd'hui on distingue trois états de vigilance : la veille, le sommeil lent (ou sommeil non REM) et le sommeil paradoxal (sommeil REM). Et selon la classification de Rechtschaffen et Kales de 1968 [8], le sommeil est divisé en 5 stades caractérisés par un profil EEG, EOG et EMG spécifiques.

- Caractéristiques des états de vigilance :

✓ **La veille**

Elle est caractérisée par une activité bêta (16-32 Hz), un peu d'activité thêta (4-8 Hz), **pas d'activité delta** (0,5-2 Hz), des **mouvements oculaires rapides** sans mouvements oculaires lents et un **tonus musculaire élevé** [6 ; 8 ; 9 ; 14 ; 35].

La veille est divisée en deux états : la veille active et la veille calme (ou somnolence).

- La veille active (les yeux ouverts) correspond à une activité EEG rapide de bas voltage et à des mouvements oculaires et des paupières.

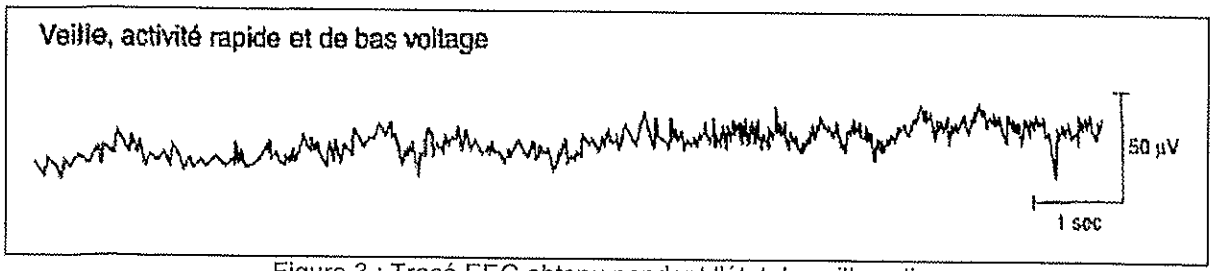

Figure 3 : Tracé EEG obtenu pendant l'état de veille active

- La veille calme (au repos, les yeux clos) est caractérisée par une activité EEG de type alpha, de 8 à 12 Hz, un tonus musculaire et une absence de mouvements oculaires.

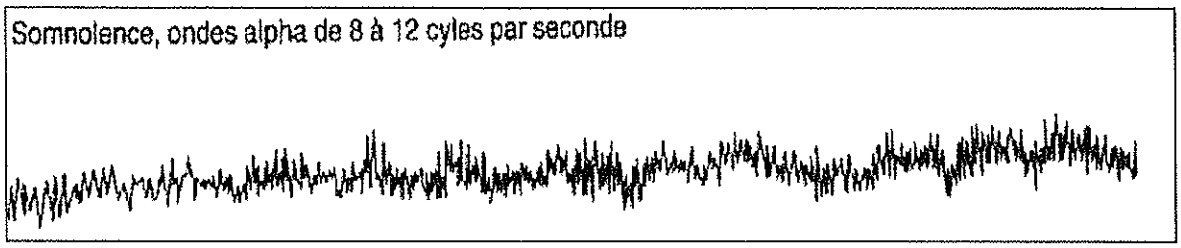

Figure 4 : Tracé EEG obtenu pendant l'état de veille calme

✓ **Le sommeil lent** (SL)

Le sommeil lent comprend **quatre stades** de profondeur croissante [6 ; 8 ; 9 ; 14 ; 35] :

- Le **stade 1** correspond à **l'endormissement**. Il associe une activité EEG de type thêta de 3 à 7 Hz, un **tonus musculaire**, des **mouvements oculaires lents** de fréquence inférieure à 1 Hz et souvent des **pointes vertex** (les pointes vertex sont des ondes pointues, diffuses, d'amplitude maximum au vertex).

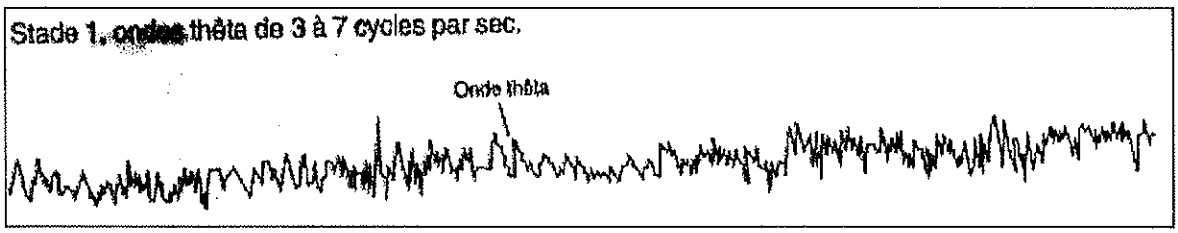

Figure 5 : Tracé EEG obtenu pendant le stade 1 du sommeil lent

- Le **stade 2** est caractérisé par une activité EEG de type thêta avec apparitions intermittentes de graphoéléments particuliers, les fuseaux rapides ou ***spindles***, de fréquence comprise entre 12 et 16 Hz, et les **complexes K**, ondes diphasiques avec une première composante négative et rapide, et une deuxième composante positive, plus durable et de faible amplitude. Le **tonus musculaire** est toujours présent. Il n'y a **plus de mouvements oculaires**.

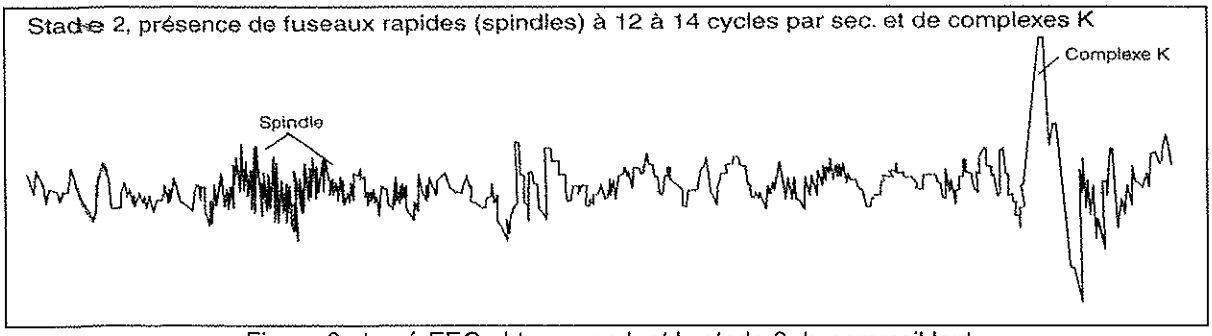

Figure 6 : tracé EEG obtenu pendant le stade 2 du sommeil lent

- Les **stades 3 et 4** constituent le sommeil lent profond ou **sommeil à ondes lentes** dues aux **ondes** de type **delta** de fréquence comprise entre 0,5 et 2 Hz et d'amplitude supérieure à 75 microvolts, présents pendant 20 à 50 % de la durée de l'époque (stade 3) ou pendant plus de 50 % (stade 4). Le **tonus musculaire tend à diminuer** dans le sommeil le plus profond. Les **mouvements oculaires** sont **toujours absents**.

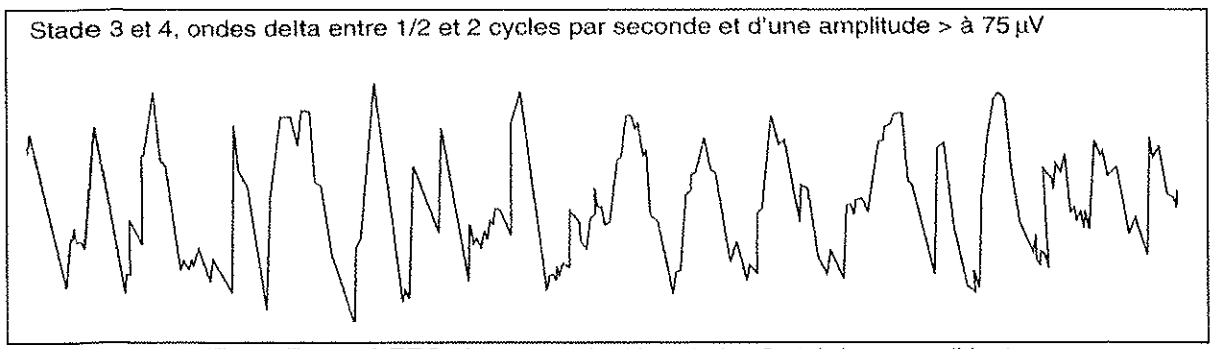

Figure 7 : tracé EEG obtenu pendant les stades 3 et 4 du sommeil lent

✓ **Le sommeil paradoxal** (SP)

C'est le **stade 5** et s'oppose au sommeil lent par de nombreux aspects. L'activité EEG est de fréquence mixte, proche de celle du stade 1, mais elle est associée à des trains d'ondes thêta, désignées sous le nom d'**ondes en « dents de scie »**, des bouffées de rythme alpha et une activité bêta plus abondante que dans le sommeil lent. Il n'y a **pas d'activité delta**. Des **mouvements oculaires rapides** apparaissent sous les paupières closes. Le **tonus musculaire est aboli**, mais cette atonie est interrompue par de brèves décharges musculaires ou ***twitches***, affectant les muscles du visage et des extrémités. Ce sont ces *twitches* qui sont à l'origine du « sourire aux anges » des nouveau-nés [6 ; 8 ; 9 ; 12 ; 14 ; 35].

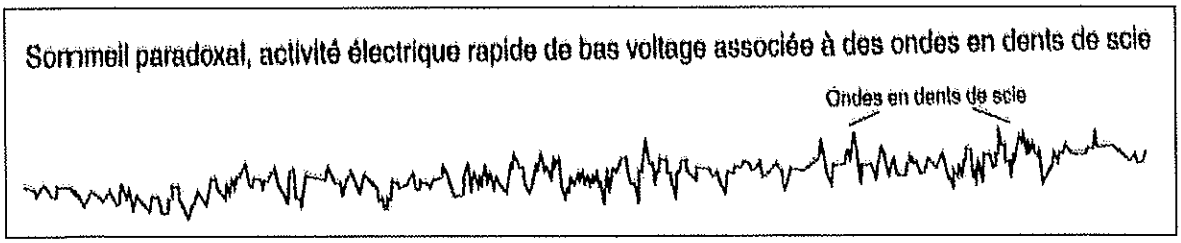

Figure 8 : tracé EEG obtenu pendant le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal présente deux types d'activité [35] :

- L'une tonique et durable : l'activité EEG de fond et l'abolition du tonus musculaire.

- L'autre phasique, instantanée, tels les mouvements oculaires, les ondes en « dents-de-scie » et les *twitches*.

- Organisation des états de vigilance :

Le sommeil de l'adulte jeune est caractérisé par des **cycles** (SL-SP) successifs d'une durée de **90 minutes** en moyenne chacun [8 ; 14]. On entre d'abord dans le stade 1 du SL pour une durée de quelques minutes. Ce stade peut être interrompu par des éveils. Le stade 2 leur fait suite pour une durée de 10 à 25 minutes. Puis arrivent les stades 3 et 4 pour une durée de 20 à 40 minutes. Un bref passage en stade 2 peut précéder l'apparition du sommeil paradoxal entre 50 et 100 minutes après l'endormissement. Le premier épisode de sommeil paradoxal est de brève durée, entre 4 et 8 minutes. Chaque épisode de sommeil paradoxal définit un cycle de sommeil.

Les stades 3 et 4 ainsi que le SP ont une distribution particulière durant la période de sommeil. Il y a une prédominance d'ondes lentes (stades 3 et 4) lors des deux premiers cycles avec une disparition progressive vers le petit matin alors que la durée de SP croît au cours de la nuit pour être maximum au petit matin [8 ; 14] (figure 9).

Le SL représente 75 à 80 % de la durée totale de sommeil dont 5 % pour le stade 1, 50 % pour le stade 2, 15 à 20 % pour le stade 3 et 4, et le SP de 17 à 23 %. La durée de sommeil (donc le nombre total de cycles) varie en fonction de l'âge, de la génétique (courts et long dormeurs) et des horaires de coucher et de lever.
Toutes ces informations permettent d'établir un hypnogramme :

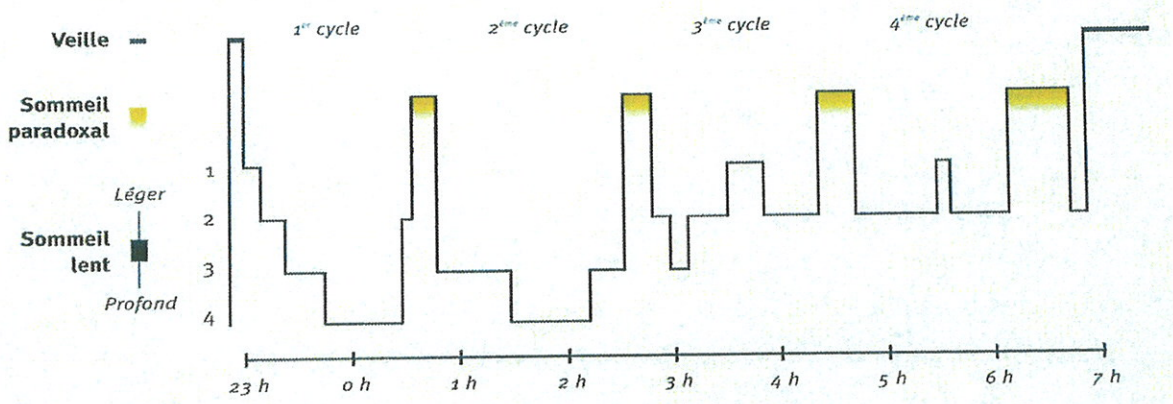

Figure 9 : hypnogramme d'une nuit de sommeil

1.2.3.3 L'analyse du sommeil

Cette analyse se base sur l'enregistrement et l'interprétation de 3 signaux physiologiques : l'EEG, l'EOG et l'EMG. Nous allons rapidement voir en quoi consiste ces signaux, comment les enregistrer et les différentes analyses utilisées pour étudier le sommeil.

Selon les recommandations de Rechtschaffen et Kales, l'étude des tracés du sommeil se fait pendant une durée déterminée appelée époque, de 20 secondes en Europe à 30 secondes aux Etats-Unis [9]. Un stade de sommeil est donc défini par l'aspect EEG, EOG et EMG prédominant pendant une époque. L'aspect est prédominant lorsqu'il représente au minimum 51 % du tracé dans l'époque étudiée.

- **Caractéristiques et enregistrement des signaux physiologiques.**

  - ✓ Le signal EEG :

C'est le paramètre principal de l'enregistrement polygraphique du sommeil. L'analyse du signal est caractérisée par un domaine temporel et fréquentiel [9].
Dans le domaine temporel, les signaux sont représentés par une grandeur en fonction de leur évolution dans le temps et l'espace.
Dans le domaine fréquentiel, le facteur temps est négligé et les signaux sont représentés en fonction de la répartition statistique de leur fréquence et de leur amplitude.

Placement des électrodes :
Elles sont placées selon la nomenclature du système 10-20, c'est-à-dire que les électrodes sont placées à des intervalles se situant à 10 ou 20 % de la distance totale entre les points de repères [6]. Ces points de repères sont au nombre de 4 : le nasion, l'inion, les conduits auditifs externes droits et gauches.

Le nombre d'électrodes nécessaires dépend de la pathologie étudiée. Pour les enregistrements de troubles du sommeil, il suffit d'une seule électrode C3 ou C4 référencée à une électrode indifférente placée sur le lobe de l'oreille (A1 ou A2). Les dérivations utilisées sont alors C3-A2 ou C4-A1. Ces dérivations, du fait de la grande distance inter électrode, donne une amplitude optimale au signal EEG permettant une bonne perception des grapho-éléments (pointes vertex, complexes K, fuseaux) et des ondes lentes des stades 3 et 4 [6].

- ✓ Le signal EOG :

Une parfaite reconnaissance de l'activité oculaire est indispensable à la bonne analyse du sommeil.

La présence de mouvements oculaires rapides est nécessaire pour reconnaître le SP. Les mouvements oculaires lents sont des témoins important de l'endormissement. Les mouvements des paupières n'existent qu'à l'état de veille [9].

Placement des électrodes :

Il est recommandé de placer les électrodes aux angles externes des yeux (mouvements oculaires droit et gauche). Afin de détecter à la fois les mouvements horizontaux et verticaux, les deux électrodes doivent être légèrement décalées par rapport au plan médian, l'une se situant à environ 1 cm au-dessus du bord externe, l'autre à 1 cm en dessous [6].

En ce qui concerne les dérivations, il est recommandé de référencer les deux électrodes oculaires à la même électrode indifférente A1 ou A2, la même que pour le signal EEG, de façon à faire apparaître les mouvements oculaires en opposition de phase par rapport aux activités engendrées par l'EEG [6].

✓ Le signal EMG :

Il est recommandé d'utiliser l'activité des muscles mentonniers comme témoin de l'activité musculaire durant le sommeil [9].

Placement des électrodes :

Elles sont placées sous le menton et sont au nombre de trois au moins, de façon à avoir une électrode de remplacement au cours de la nuit [6].

- **Les différents types d'analyse du sommeil.**

✓ L'analyse visuelle :

Aussi appelée « *scorage* », cette analyse se base sur l'interprétation visuelle par l'homme des tracés EEG, EOG et EMG. Cela veut dire que la définition de l'apparition du sommeil, d'un stade particulier, d'une transition d'un état à un autre dépend uniquement de la capacité de l'homme à différencier le passage d'un type de « pattern » à un autre. Or la concordance d'analyse visuelle d'enregistrement de sommeil entre deux spécialistes oscille entre 80 et 88 %. De plus, 20 ou 30 secondes d'activité cérébrale sont réduites à un seul chiffre qui indique un stade (sur la base des 51 % de prédominance) de sommeil [14].

Donc il y a une perte d'information non négligeable avec possibilité d'occulter des micro-éveils ou des changements cérébraux et/ou physiologiques.

✓ L'analyse numérique automatisée :

L'analyse est réalisée pas des systèmes informatisés qui vont :

- Automatiser l'interprétation des tracés du sommeil.
- Analyser les différentes variables physiologiques (musculaires, respiratoires, cardiaques...).
- Apporter des indications sur la puissance du signal EEG et sur la microstructure du sommeil (nombre de fuseaux, nombres de complexes K, micro-éveils...).

Nous aurons une quantification des signaux et des variables physiologiques. Mais pour ce faire, le signal analogique doit d'abord être numérisé.
Un signal analogique est défini par une variation continue dans le temps d'un phénomène physique. Il sera transformé en une séquence finie de nombres entiers stockés dans la mémoire de l'ordinateur. Ce passage de la représentation analogique à la représentation numérique constitue l'échantillonnage. Plus la fréquence d'échantillonnage est grande, plus la représentation du signal est fidèle.
Deux des techniques numériques les plus utilisées pour quantifier les signaux sont l'analyse de période-amplitude et l'analyse spectrale [6 ; 8 ; 14].

Cette nouvelle approche dans l'étude du sommeil, grâce à l'analyse numérique, permet de limiter les erreurs liées à l'interprétation subjective des tracés par l'homme et permet une analyse statistique des signaux et variables physiologiques.

1.3 Neurobiologie du cycle veille/sommeil

1.3.1 L'éveil : structures, mécanismes et neurotransmetteurs

L'éveil est le résultat de la mise en action de plusieurs systèmes qui, pris indépendamment, ne sont pas suffisants pour maintenir celui-ci.
C'est pour cela que l'on parle de **réseau de l'éveil**. Ce réseau d'éveil envoie des projections à partir du tronc cérébral et de l'hypothalamus postérieur à travers tout le cerveau antérieur. Ce réseau comprend deux voies principales :

- La **voie thalamique** (en bleu sur la figure 10). Cette voie a pour origine les neurones des noyaux latéro-dorsal et pédiculopontin du tegmentum (**LDT**, **PPT**) qui envoient des fibres cholinergiques à de nombreuses cibles du cerveau antérieur et au thalamus, et régule ainsi l'activité corticale [42 ; 55].

- La **voie extra-thalamique** (en vert sur la figure 10) qui a son origine dans les **noyaux aminergiques** (cercles verts) et projette de manière diffuse à travers le cerveau antérieur régulant ainsi l'activité corticale et hypothalamique. Cette voie comprend les neurones du noyau tuberomamillaire (TMN), les neurones du raphé dorsal (RD), et les neurones du locus coeruléus (LC) [42 ; 55].

- A ces deux voies principales, il faut ajouter une autre voie importante du système activateur de l'éveil : **la voie cholinergique des neurones du télencéphale basal** (TB) qui activent directement les neurones corticaux [42 ; 55].

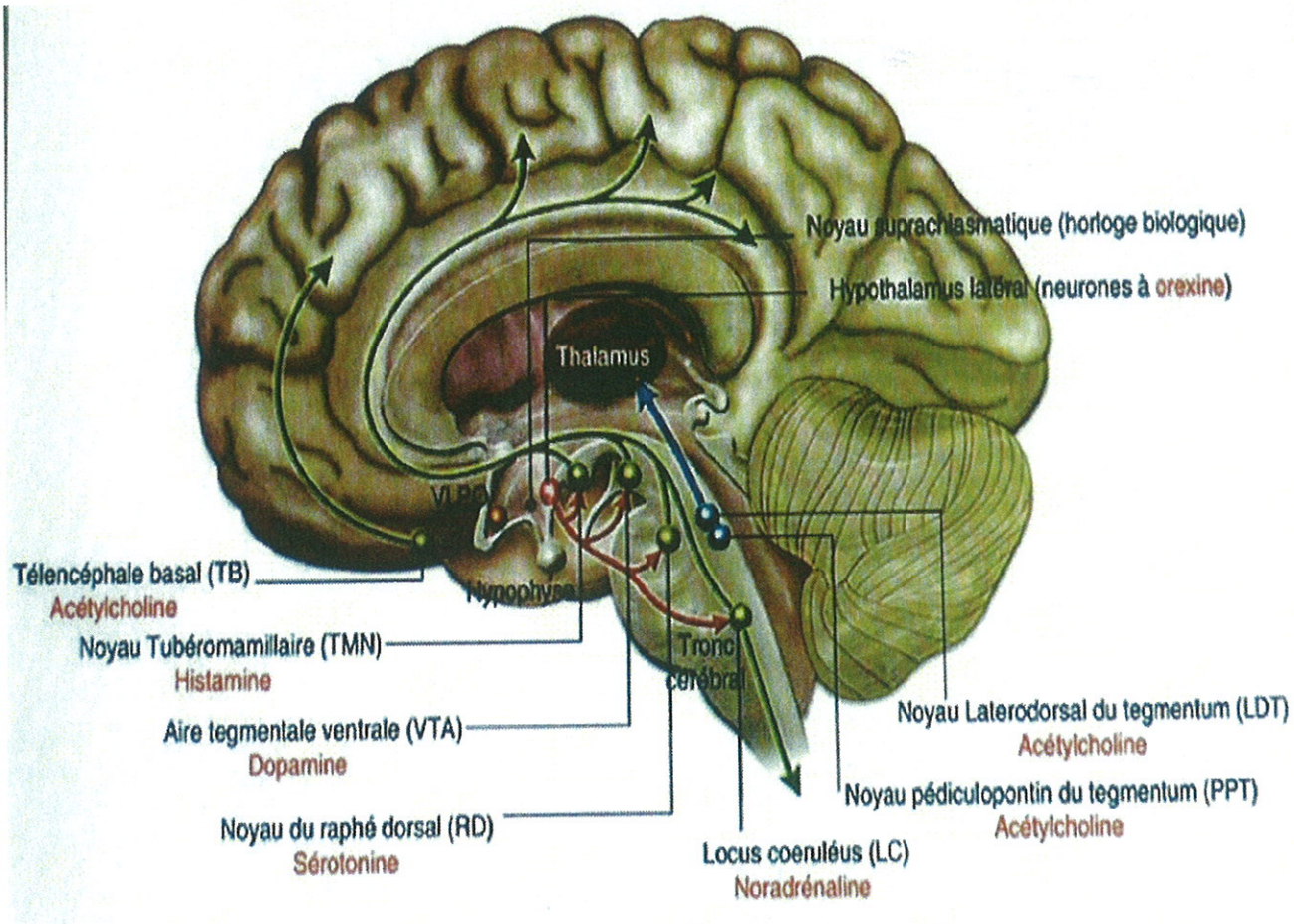

Figure 10 : représentation du réseau de l'éveil

1.3.1.1 La voie thalamique (voie réticulo-thalamo-corticale)

L'origine de cette voie se trouve au niveau de la formation réticulée, et plus particulièrement au niveau des **noyaux LDT et PPT**. Ces noyaux utilisent comme neurotransmetteur l'**acétylcholine** (Ach) et vont se projeter, via la formation réticulée mésencéphalique, sur le système thalamocorticale où ils vont stimuler l'activation corticale [18 ; 27 ; 29 ; 34 ; 38 ; 42 ; 55]. Dans un degré moindre, ils vont aussi se projeter par la voie ventrale extra-thalamique vers l'hypothalamus postérieur et le prosencéphale basal.
Ces neurones LDT/PPT déchargent pendant l'éveil, diminuent leur activité durant le sommeil lent (SL) et l'augmentent durant le sommeil paradoxal (SP) [34 ; 42].

La décharge des neurones cholinergiques se traduit par une **activation corticale** via une dépolarisation induite par la stimulation des récepteurs nicotiniques et une **inhibition du tonus musculaire** via une hyperpolarisation induite par la stimulation des récepteurs muscariniques M_2 [27 ; 34 ; 42].
L'acétylcholine participe à l'éveil en stimulant des neurones glutamatergiques excitateurs de la formation réticulée mésencéphalique.

1.3.1.2 La voie extra-thalamique (voie réticulo-hypothalamo-corticale)

Cette voie fait appel à de nombreuses zones cérébrales caractérisées par des neurotransmetteurs spécifiques.

- **Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus** :

Au niveau du locus coeruleus (LC) situé dans le tronc cérébral, les neurones à noradrénaline (NA) stimulent l'activation corticale et l'éveil comportemental par des projections diffusent à travers le prosencéphale, le tronc cérébral et la moelle épinière. Ces neurones déchargent pendant l'éveil, diminuent leur activité durant le SL et stoppent leur activité durant le SP [18 ; 27 ; 29 ; 34 ; 38 ; 42 ; 55].

La NA excite ou inhibe les neurones cibles dans le cerveau et la moelle épinière grâce aux récepteurs adrénergiques de ces neurones. L'excitation est obtenue par dépolarisation via les récepteurs α_1-adrénergiques (couplé à une protéine Gq) et l'inhibition par hyperpolarisation via les récepteurs α_2-adrénergiques présynaptiques (ouverture des canaux K^+ et diminution de l'ouverture des canaux Ca^{++}) [27]. **La noradrénaline stimule les systèmes impliqués dans l'éveil et bloque ceux du sommeil**.

Ainsi, la prazosine (ALPRESS®), médicament antihypertenseur antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques facilite l'apparition du sommeil en bloquant probablement l'action post synaptique de la NA [27]. Au contraire les agonistes α_1 adrénergiques, comme le modafinil (MODIODAL®), renforcent la neurotransmission noradrénergique et sont utilisés comme anti-dépresseurs.

En revanche les antagonistes des récepteurs α_2-adrénergiques, comme la yohimbine, retardent le sommeil en renforçant la libération de NA par blocage des autorécepteurs α_2 alors que les agonistes α_2 adrénergiques inhibent la libération de NA et diminuent l'éveil. Ce sont des hypnotiques et des anesthésiques [27].

- **Les neurones dopaminergiques du mésencéphale** :

Situés dans le tegmentum mésencéphalique, les neurones dopaminergiques déchargent aussi bien durant l'éveil que pendant le SP, ce qui semble indiquer que la dopamine stimule l'éveil central, mais pas nécessairement un comportement d'éveil associé à un tonus musculaire postural. Dans la maladie de Parkinson, où le nombre de neurones dopaminergiques de la substance noire diminue, on observe des difficultés à maintenir un état actif d'éveil [18 ; 27 ; 38 ; 42].

Au contraire, la prise d'amphétamines ou de cocaïne, drogues agissant sur le système dopaminergique, augment la vigilance, l'attention et l'éveil.

Toutes ces observations montrent que **majorer l'action de la dopamine favorise l'éveil**.

- **Les neurones sérotoninergiques du raphé** :

Les neurones sérotoninergiques du raphé du tronc cérébral déchargent, comme les neurones noradrénergiques, au maximum pendant l'éveil. La libération de sérotonine (5-HT) diminue pendant le SL et cesse pendant le SP. Les neurones sérotoninergiques ont un **rôle certain dans le maintien de l'éveil**. En revanche ils sont dit **diachroniques** : ils vont aussi **préparer le sommeil** en atténuant l'activation corticale des neurones cholinergiques grâce à des influences inhibitrices GABAergiques [18 ; 27 ; 29 ; 34].

Cette double propriété est observée chez les personnes utilisant des antidépresseurs agissant relativement sélectivement sur la recapture de la sérotonine (comme la fluoxétine PROZAC®). On observe des effets sédatifs durant la journée et des effets variables sur le sommeil la nuit, avec augmentation des mouvements et du tonus musculaire.

- **Les neurones histaminergiques tubéromamillaires** :

Situés dans le noyau tubéromamillaire (TMN) de l'hypothalamus, ces neurones **stimulent l'activation corticale** grâce à des projections diffuses. Ils déchargent pendant l'éveil, diminuent leur activité au cours du SL et cessent pendant le SP [27]. L'éveil est promu par la majoration de la transmission histaminergique dû à l'orexine notamment. Au contraire, nous savons que l'utilisation d'antihistaminiques H_1 a souvent comme effet secondaire d'entraîner une somnolence. C'est pour cela que certains sont utilisés comme hypnotiques.

- **Les neurones à orexine** (Orx) :

L'orexine (A et B), ou hypocrétine (1 et 2), est un neuropeptide localisé dans la portion latérale de l'hypothalamus postérieur (zone importante dans le maintient de l'éveil et dans l'engagement du système nerveux sympathique). Les neurones à orexine sont stimulés par la NA. L'Orx **stimule l'activation corticale et le comportement d'éveil** par des projections diffuses et des influences excitatrices sur le cortex cérébral, le système de projections thalamocorticales, les neurones cholinergiques du prosencéphale basal, les neurones histaminergiques du noyau TM, les neurones à NA du LC, et les neurones moteurs et sympathiques de la moelle épinière (actions représentées en rouge sur la figure 10). Les neurones à Orx déchargent pendant l'éveil, leur activité diminue au cours du SL et cesse au cours du SP. Ces neurones à Orx semblent avoir un **rôle central dans la stimulation et le maintien de l'éveil** [27].

1.3.1.3 La voie cholinergique du télencéphale basal

Ces neurones du télencéphale basal sont situés au niveau du noyau de Meynert et sont connus pour avoir un rôle important dans l'activation corticale. La stimulation de ces neurones cholinergiques par libération locale d'agonistes des systèmes d'éveil, tels que la NA, aboutit rapidement à **l'activité du cortex**, en particulier **l'activité à haute fréquence gamma**. A l'inverse, l'inactivation par un antagoniste cholinergique comme la lidocaïne entraîne une perte de l'activité corticale et la prédominance de l'activité à ondes lentes. Contrairement aux neurones noradrénergique du LC, aux neurones histaminergiques du TMN ainsi que les neurones orexinergiques de l'hypothalamus, les neurones contenant de l'Ach du télencéphale basal sont actifs pendant l'éveil et le SP [18 ; 29 ; 55].

1.3.2 L'endormissement : mécanisme de transition éveil / sommeil

Entre l'éveil et le sommeil, il y a une étape de transition : l'endormissement (stade 1 de la classification). L'éveil cède la place au sommeil par le biais d'un processus circadien et de la pression de sommeil.

Le processus circadien dépend de l'horloge biologique alors que la pression de sommeil dépend de l'éveil qui précède. Plus l'éveil est de longue durée, plus la pression de sommeil sera forte et donc plus la phase d'endormissement sera facilitée [1 ; 23 ; 25 ; 34].

En effet, une **accumulation de substances endogènes hypnogènes** se produit **durant l'éveil**. Deux de ces substances sont la **prostaglandine D_2** (PGD_2) et **l'adénosine** [25 ; 34]. Nous allons voir brièvement le rôle de ces deux molécules inductrices du sommeil.

- La prostaglandine D_2

La PGD_2 est libérée de façon circadienne dans le liquide céphalorachidien (LCR) et active les récepteurs DP_1 du prosencéphale basal (figure 12) induisant la libération paracrine d'adénosine [25].

- L'adénosine

La concentration extracellulaire d'adénosine qui augmente dans le cortex et le prosencéphale basal au cours d'une privation de sommeil agirait comme un régulateur homéostasique de l'énergie dans le cerveau pendant le sommeil [25]. Voici son mode d'action (figure 12) :

- L'adénosine, en se fixant aux **récepteurs A_1**, stimule la libération de calcium dans les neurones cholinergiques et donc exerce son action somnogénique par **inhibition des neurones cholinergiques** au niveau du **télencéphale basal.**

- L'adénosine active aussi les **récepteurs A_2A** des neurones de la région ventrale du prosencéphale basal. Cette activation stimule les neurones du noyau préoptique ventrolatérale (VLPO) qui vont

rétrocontrôler négativement, via des signaux inhibiteurs GABAergiques, le **TMN histaminergique** [25]. Inversement, l'orexine ou la PGE_2 activent le système histaminergique pour induire l'éveil via les récepteurs H_1 [25].

- Ceci montre que le VLPO et le noyau TM régulent le sommeil et l'éveil par un mécanisme de type « interrupteur » ou « flip-flop » fonctionnant pendant les transitions d'états veille/sommeil [1].

Figure 11 : mécanisme de type « interrupteur »

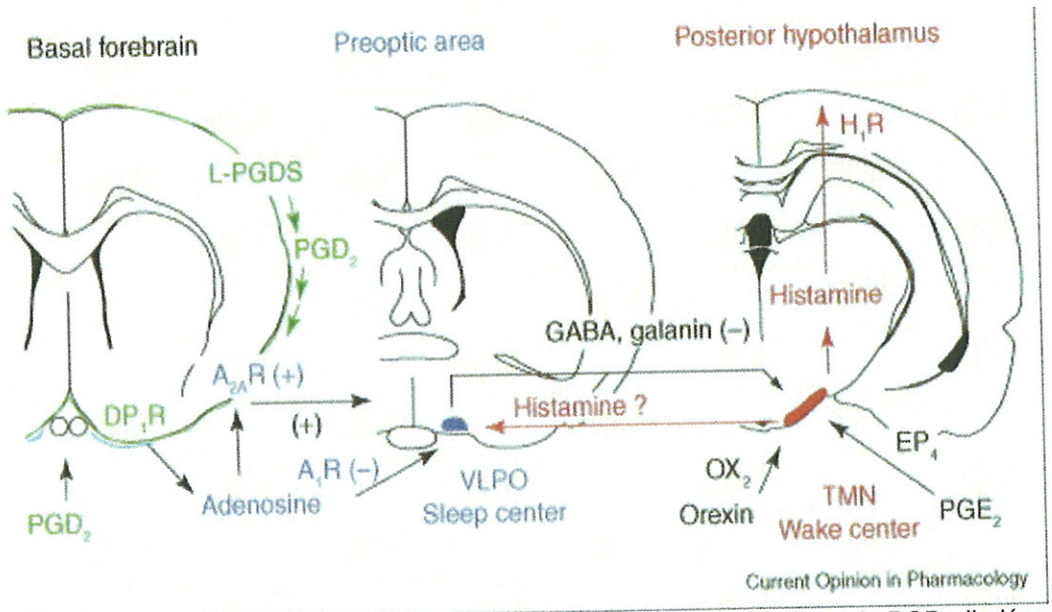

Figure 12 : mécanismes moléculaires de régulation du cycle veille/sommeil par la PGD_2, l'adénosine, l'histamine et le GABA

Le schéma vert représente le système L-PGDS/PGD_2/DP_1R; le bleu le système de l'adénosine, et le rouge, le système de l'histamine. EP_4 : récepteur PGE_2 de type 4; OX_2 : récepteur de l'orexine de type 2.

1.3.3 Le sommeil lent : structures, mécanismes et neurotransmetteurs

Le sommeil lent, ou sommeil à ondes lentes (Slow Waves Sleep) ou NREM (Non Rapid Eye Movement), est défini par deux critères : l'immobilité (notamment au niveau des paupières) et la présence de fuseaux et d'ondes lentes cérébrales [29]. Il correspond au stade 2, 3 et 4 de la classification. Il survient juste après l'endormissement.

Précédemment, nous avons vu qu'au cours de l'éveil, l'activité neuronale métabolique produisait un certain nombre de « substances métaboliques » (adénosine, PGD2 mais aussi GABA, glycine) qui vont agir sur le réseau de l'éveil pour ralentir son activité. Simultanément à cette baisse de l'activité neurale, la transmission des signaux entrant sensoriels est suspendue. Ce « gate contrôle » sensoriel au niveau du thalamus est atteint lorsque les neurones relais du thalamus sont hyperpolarisés par l'activité GABAergiques des neurones du noyau réticulaire du thalamus [34].
Ces **neurones du noyau réticulaire du thalamus** sont à l'origine des **fuseaux** du sommeil. Ces fuseaux expliquent **la perte de conscience** au cours du sommeil [29 ; 34].

En ce qui concerne les **ondes lentes**, ou synchronisation de l'activité électrique cérébrale, elles sont le résultat de la sommation des hyperpolarisations des **cellules pyramidales** du néocortex induites par des interneurones GABA [29 ; 34].

L'activation des neurones GABAergiques de **l'aire préoptique** (POA) de l'hypothalamus antérieur (figure 13) par la sérotonine libérée durant l'éveil va inhiber les zones promotrices de l'éveil : le TMN (noyau tubéro-mamillaire), le LH (hypothalamus latéral), le LC (locus coeruleus), le DRN (noyau du raphé dorsal) et le LDT/PPT (noyaux latéro-dorsal et pédunculo-pontin du tegmentum) [34].
Cette libération de GABA **inhibe l'éveil** soit par l'activation du récepteur GABA, soit par l'inhibition de la libération présynaptique des neurotransmetteurs nécessaires à l'activation des cellules promotrices de l'éveil [34 ; 36].

Le sommeil lent est le résultat d'une part de l'inhibition du réseau de l'éveil par la POA et d'autre part de la désinhibition du noyau réticulaire du thalamus dont l'activité rythmique empêche le cortex d'effectuer les processus cognitifs nécessitant une activité rapide thalamo-corticale, comme pendant l'éveil.

En outre, il existe des molécules qui favorisent l'action du GABA, c'est le cas du GHRH (growth hormone releasing hormone). Le **GHRH** stimule la libération de l'hormone de croissance (GH) de manière pulsatile et selon un cycle circadien avec un maximum durant le sommeil lent. Ces neurones GHRHergiques se projettent essentiellement vers la POA, d'où le rôle de ce peptide dans la production et la maintenance du sommeil lent [34]. En effet, le GHRH agit en augmentant la concentration intracellulaire de calcium des cellules GABAergiques, ce qui a pour effet de **favoriser la libération de GABA**.

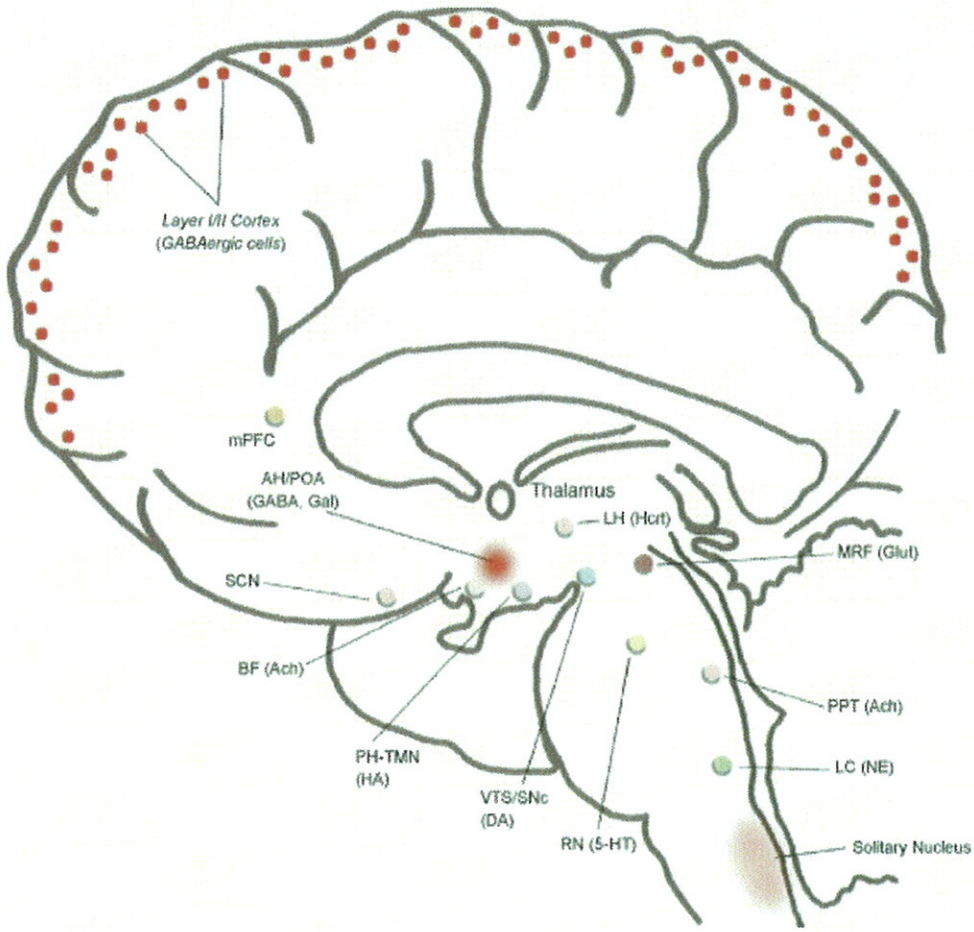

Figure 13 : régions cérébrales impliquées dans la génération et le maintien du sommeil lent

Les cellules GABAergiques et galaninergiques de la POA innervent les principaux groupes de cellules promouvant l'éveil à savoir : les cellules histaminiques (HA) du noyau tubéromammillaire (PH-TMN), les cellules à hypocrétine / orexine (Hcrt) de l'hypothalamus latéral (LH), les cellules noradrénergiques (NE) du locus coeruleus (LC), les cellules sérotoninergiques (5-HT) du noyau du raphé (RN) et les cellules cholinergiques (Ach) du noyau pédunculopontin du tegmentum (PPT). La poursuite de l'inhibition de ces structures d'éveil, via la libération de GABA et de galanine, entretient les épisodes de SL. De plus, l'augmentation de l'activité des cellules GABAergiques des couches I et II du cortex et du noyau solitaire contribuent également au maintien du SL [34].

1.3.4 Le sommeil paradoxal : structures, mécanismes, neurotransmetteurs et régulation

Nous allons dans un premier temps nous intéresser aux six signes caractérisant le sommeil paradoxal, voir où se situe le « centre » de commande de chaque signe, quel groupe de neurones est impliqué, quel (s) neurotransmetteur (s) est utilisé . Puis dans un deuxième temps nous nous pencherons sur la régulation du sommeil paradoxal.

1.3.4.1 Structures, mécanismes et neurotransmetteurs

Le sommeil paradoxal, ou sommeil REM (Rapid Eye Movement), correspond au 5ème stade de la classification. Il est défini par des signes caractéristiques qui sont :

- L'atonie musculaire
- Les ondes PGO
- Les mouvements oculaires rapides
- Une activité corticale rapide
- Les ondes thêta hippocampiques
- Les fluctuations de certaines variables biologiques

De plus, on a récemment découvert que lors du SP, le tympan présentait des mouvements et des contractions [1].

Grâce aux études de lésions réalisées par Jouvet, la « machinerie » neuronale du SP a pu être localisée dans le tronc cérébral [36].

- **L'atonie musculaire** :

L'absence de tonus musculaire postural est une caractéristique spécifique du sommeil paradoxal. Pendant les périodes de SP, tous les mammifères terrestres restent paralysés par l'inhibition active des motoneurones contrôlant le tonus des muscles posturaux. Ce sont les neurones glutamatergiques [34] du péri LC alpha qui, en activant les interneurones spinaux, inhiberont les motoneurones induisant l'atonie musculaire. Il faut toutefois préciser que cette inhibition ne touche pas les noyaux oculomoteurs et les motoneurones respiratoires.

- **Les ondes PGO/P** :

Les ondes PGO/P sont des ondes originaires du pont (P) qui se propagent au corps genouillé (G) latéral thalamique et au cortex occipital (O) visuel [34]. Ces ondes peuvent aussi être appelées onde P chez le rat. Le « générateur » d'ondes PGO est constitué de cellules glutamatergiques [34]. Les informations des ondes PGO pontiques sont transmises au prosencéphale.

- **Les mouvements oculaires rapides** :

La zone cérébrale responsable de ce signe caractéristique du SP est située en position rostrale au noyau abducens [34]. L'activation des neurones génère des potentiels PPSE (potentiel post synaptique excitateur) au niveau des neurones oculomoteurs, générant ainsi les mouvements oculaires rapides du SP [34]. Les mouvements oculaires rapides peuvent aussi être stimulés par les noyaux vestibulaires et les cellules générant l'onde P phasique [34].

- **L'activation corticale de l'EEG** :

Cette activation corticale qui se produit lors du SP et lors de l'éveil se présente sous la forme d'un signal EEG de haute fréquence et de basse amplitude. Ce sont les neurones glutamatergiques de la formation réticulée mésencéphalique (MRF) et du noyau magnocellulaire médullaire qui sont à l'origine de cette activité corticale [34].

- **Les ondes thêta hippocampiques** :

Le rythme des ondes thêta hippocampiques est un schéma sinusoïdal de fréquence comprise entre 5 et 10 Hz [34]. Ce rythme est présent continuellement tout au long du SP. Ces ondes proviennent des neurones du noyau pontis oralis [34] et peuvent être stimulées par la libération de glutamate.

- **Les fonctions biologiques** :

La température corporelle, le rythme cardiaque, la pression artérielle, la fréquence respiratoire présentent des variations au-delà des limites de la normale lors du SP. Ces fonctions étant sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA), celui-ci suspend son rôle régulateur durant le SP. Par exemple, la température corporelle varie en fonction de la température environnementale [34], la respiration devient peu profonde, sa fréquence est augmentée et irrégulière. Les neurones responsables de cette fluctuation des fonctions autonomes se situent au niveau du noyau parabrachial (PBN) du tronc cérébral [34].

1.3.4.2 Régulation du sommeil paradoxal

Cette régulation se fait par l'intermédiaire de deux réseaux de neurones qui interagissent entre eux :

- Le **réseau exécutif** qui se compose de neurones cholinergiques (acétylcholine) dit **REM-ON** (ou SP-ON), ce réseau est responsable du déroulement du SP.

- Le **réseau permissif** qui se compose de neurones aminergiques (sérotonine et noradrénaline) dit **REM-OFF** (ou SP-OFF), ce réseau contrôle le réseau exécutif en agissant sur les neurones REM-ON et sur les centres générant les signes caractéristiques du SP.

Ces deux réseaux vont interagir selon un mécanisme de type interrupteur, turn ON / turn OFF. Les conditions du turn ON / turn OFF de ces réseaux sont définies par les proportions de neurotransmetteurs aminergiques et cholinergiques qu'ils contiennent. Durant le SP, l'activité aminergique est réduite voir absente ce qui permet à l'activité cholinergique d'être élevée.
Schématiquement, pour un rapport activité aminergique / activité cholinergique de 1 pour 1, respectivement, le SP reste en position turn off. Cependant, quand ce rapport passe à 0 pour 0,65, le SP passe en position turn on et nous avons les signes caractéristiques de ce sommeil qui apparaissent [34].

✓ **Le réseau exécutif du sommeil paradoxal : les neurones REM-ON**

Les neurones cholinergiques REM-ON localisés dans les noyaux LDT/PPT ne représentent qu'un sous-groupe des neurones cholinergiques de ces noyaux. L'autre groupe de neurones cholinergiques des noyaux LDT/PPT est appelé **neurones éveil REM-ON** [34], car ils ne sont pas inhibé par les neurones REM-OFF et ont une activité continue durant l'éveil [34]. Ils vont par leur activation générer le SP ainsi que les différents signes qui le caractérisent (cité plus haut).

Durant le sommeil lent, l'activation des récepteurs GABA B inhibe les neurones REM-ON et maintient leur niveau d'activité à environ 7,4% [34]. L'activation des récepteurs glutamatergiques de type kaïnate présent sur les cellules cholinergiques du LDT/PPT aboutit à une augmentation du niveau d'activité des neurones REM-ON. Celle-ci passe à environ 65%, aboutissant à la génération, au turn on, du SP [34]. Il faut préciser que lorsque les récepteurs glutamatergiques de type NMDA de ces mêmes cellules sont activés, le niveau d'activité passe à 100%, aboutissant à la veille.
L'activité des neurones REM-ON est donc modulée par les interactions des neurotransmetteurs glutamate et GABA via leurs récepteurs respectifs (figure 14).

Une autre structure cérébrale est aussi impliquée dans la génération du SP. Il s'agit de la PRF (formation réticulaire pontique) [34 ; 36]. L'activation des cellules cholinergiques du LDT/PPT entraîne la libération d'acétylcholine qui va activer les récepteurs glutamatergiques des centres générant les signes caractéristiques du SP mais aussi des cellules de la PRF. Ces dernières libèrent du glutamate qui se fixe au niveau du LDT/PPT, stimulant les cellules cholinergiques pour qu'elles continuent à libérer de l'acétylcholine.

Une fois le SP amorcé, le rétrocontrôle positif réciproque [34] qui se met en place entre les cellules cholinergiques du LDT/PPT et les cellules glutamatergiques de la PRF participe au maintien de ce sommeil (figure 14).

✓ **Le réseau permissif du sommeil paradoxal : les neurones REM-OFF**

Les neurones aminergiques REM-OFF sont localisés dans deux zones cérébrales : le **locus coeruleus** (LC) et le **noyau du raphé** (RN). Les neurones REM-OFF du LC sont noradrénergiques et ceux du RN sont sérotoninergiques. Lors du SP, l'activité de ces neurones aminergiques est réduite, voire complètement supprimée, ce qui permet aux neurones REM-ON de s'exprimer (figure 14).

- Les cellules sérotoninergiques du RN :

Neuf groupes de cellules sérotoninergiques (B1 à B9) ont été découvert dans le tronc cérébral. A part B9, ils se trouvent tous dans le RN [34]. Les cellules sérotoninergiques du RN envoient des projections efférentes aux centres cérébraux générant les signes caractéristiques du SP, ce qui permet à ces cellules sérotoninergiques de moduler l'activité des neurones de ces centres.
Un autre point important est le fait que les neurones sérotoninergiques du DRN (noyau du raphé dorsal) s'inhibent eux-mêmes par la voie des récepteurs 5-HT_1 A [34]. Il y a donc un rétrocontrôle négatif de la population de cellules sérotoninergiques.

- Les cellules noradrénergiques du LC :

La plupart des cellules noradrénergiques du cerveau sont localisées dans le LC. L'activité des centres cérébraux générant les signes caractéristiques du SP est modulée par la noradrénaline. Tout comme l'activité sérotoninergique, nous avons lors du SP une libération moindre de noradrénaline [36].

Donc **pour que le sommeil paradoxal se produise, les cellules sérotoninergiques du RN et les cellules noradrénergiques du LC doivent stopper leur activité neuronale provoquant ainsi la diminution de la libération de monoamines et la levée de l'inhibition exercée par les neurones REM-OFF sur les neurones REM-ON** (figure 14).

La question qui se pose naturellement ensuite est : comment les neurones REM-OFF stoppent-ils leur activité ?

A la différence des cellules REM-ON, les mécanismes de régulation des cellules REM-OFF ne sont pas clairement définis. Les trois hypothèses de mécanismes qui prédominent sont [34 ; 36] :

- Le mécanisme GABAergique.
- Le mécanisme pacemaker.
- Le mécanisme histamine / orexine.

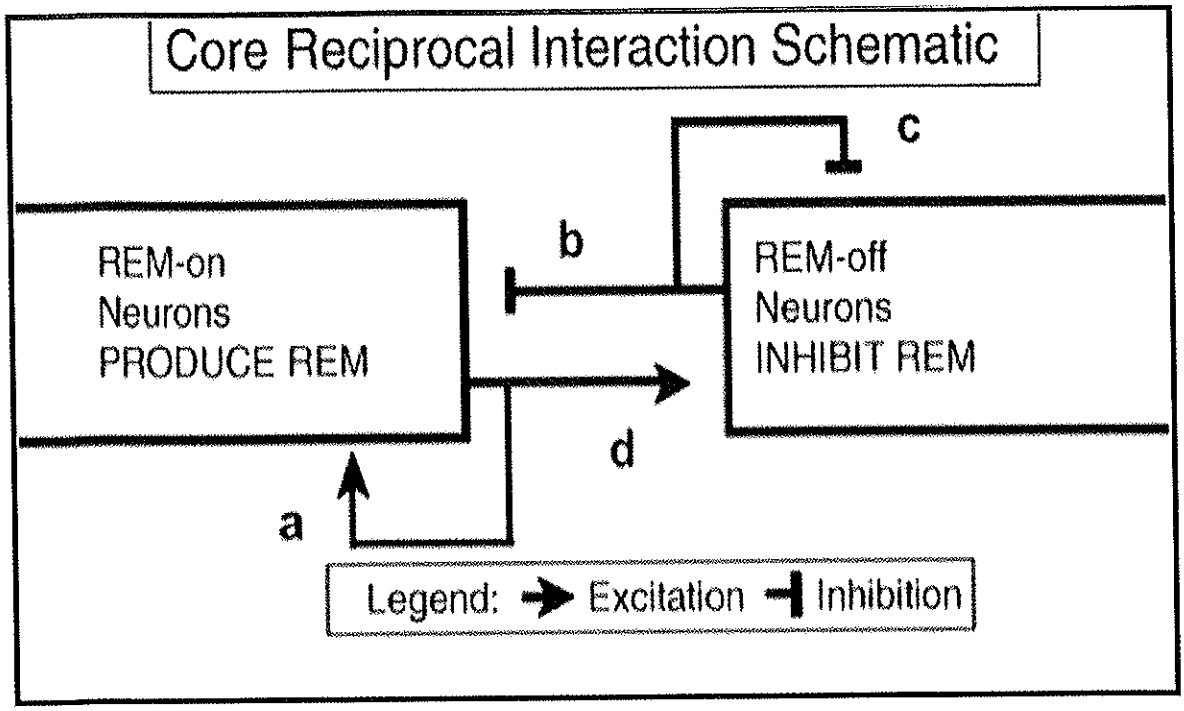

Figure 14 : modèle CMN (réseau moléculaire cellulaire) permettant la modélisation de la régulation du sommeil REM

Les neurones cholinergiques REM-ON des LDT/PPT promeuvent le SP en activant les neurones de la PRF. Ces neurones fournissent un rétrocontrôle positif sur les neurones cholinergiques, via le glutamate. Donc la « boucle » excitatrice composée des neurones cholinergiques du LDT/PPT et des neurones effecteurs de la PRF est responsable de l'augmentation d'activité des neurones REM-ON : c'est la **flèche « a »**.

La **flèche « d »** représente la stimulation des neurones REM-OFF par les neurones REM-ON via des projections cholinergiques vers le LC et le DRN. Mais les effets excitateurs de l'acétylcholine ne sont directs que pour les neurones du LC. Pour les neurones du DRN, il faut passer par un intermédiaire : la PRF [36].

A partir d'une certaine excitation, les neurones REM-OFF inhibent les neurones REM-ON (**flèche « b »**), via la sérotonine et la noradrénaline, terminant l'épisode de sommeil REM.

Le mécanisme du rétrocontrôle négatif des neurones REM-OFF (**flèche « c »**) est encore inconnu. Il pourrait être dû à une influence commune entre l'inhibition GABAergique, le mécanisme pacemaker et l'action histamine/oréxine, sans oublier le fait que d'autres facteurs puissent influencer ces neurones REM-OFF [34 ; 36].

Ce rétrocontrôle négatif va diminuer progressivement l'activité des neurones REM-OFF, permettant ainsi une levée d'inhibition des neurones REM-ON. Ils sont donc libres d'augmenter leur activité. Un nouveau cycle de sommeil REM débute.

1.3.5 Régulation des états de veille et de sommeil

On peut résumer la régulation du cycle veille/sommeil par un schéma très simple [55]. Il comprend :

- les réseaux des sommeils lent et paradoxal, qui fonctionnent comme deux pacemakers et s'interrégulent en l'absence des systèmes permissifs.
- Le système de l'éveil, qui exerce un blocage des deux pacemakers. Il est entretenu par des stimulations sensorielles, végétatives et affectives.
- L'endormissement, qui résulte de plusieurs facteurs aboutissant au blocage du système d'éveil, libérant les pacemakers du sommeil.
- L'horloge biologique, qui orchestre le tout.

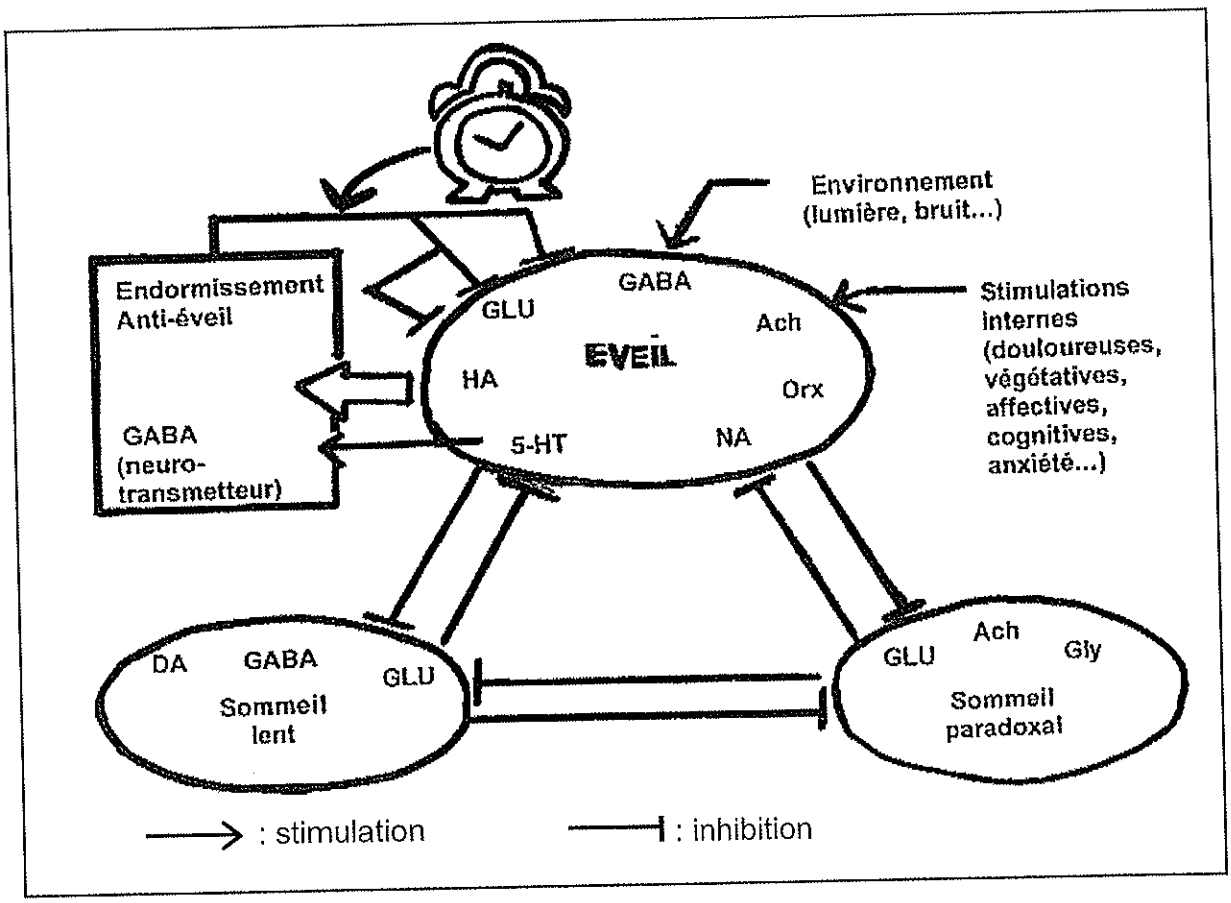

Figure 15 : modèle de régulation du cycle veille / sommeil

Le passage d'un état de vigilance à un autre est sous le contrôle de **3 processus** :

- **Le processus homéostasique** (processus S) :

C'est un processus physiologique qui dépend de la durée de l'éveil préalable et inversement. Ce processus à deux seuils : H pour haut et B pour bas. On peut le comparer à un sablier qui mesure le temps de sommeil nécessaire en fonction du besoin individuel et des contraintes extérieures [8 ; 14].

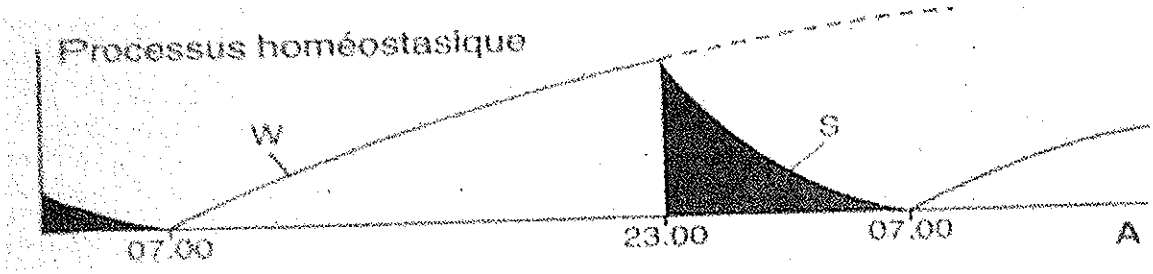

Figure 16 : représentation du processus homéostasique
W : wake ; S : sleep ; heure de levé : 07.00 ; heure de coucher : 23.00

- **Le processus circadien** (processus C) :

C'est une sorte d'horloge interne qui synchronise de façon périodique les seuils H et B en fonction du nycthémère. Ce processus C est influencé par des facteurs extérieurs tels que la lumière, le bruit, l'activité physique, les repas, les contacts sociaux, la température et des facteurs endogènes comme la mélatonine [8 ; 14].

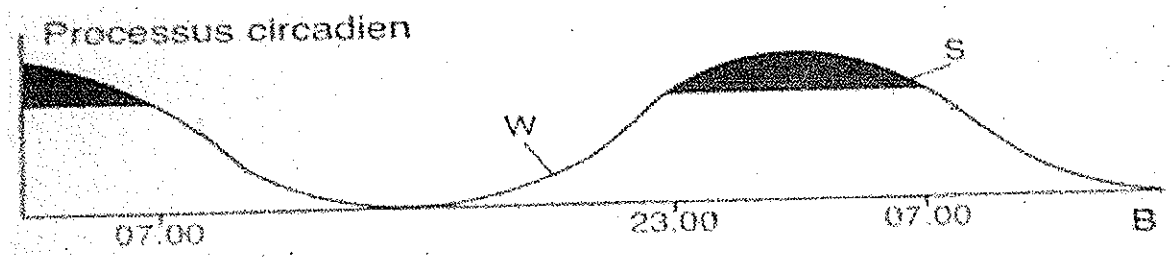

Figure 17 : représentation du processus circadien

Le processus S augmente exponentiellement pendant la veille (figure 18), cette pression de sommeil est représentée par l'accumulation notamment d'adénosine dans notre organisme. Une fois que cette pression de sommeil a atteint le seuil H, le sommeil peut survenir. Ensuite, le processus S décroît pendant le sommeil, diminution de la pression de sommeil, jusqu'à atteindre le seuil B déterminant le moment du réveil [8 ; 14].

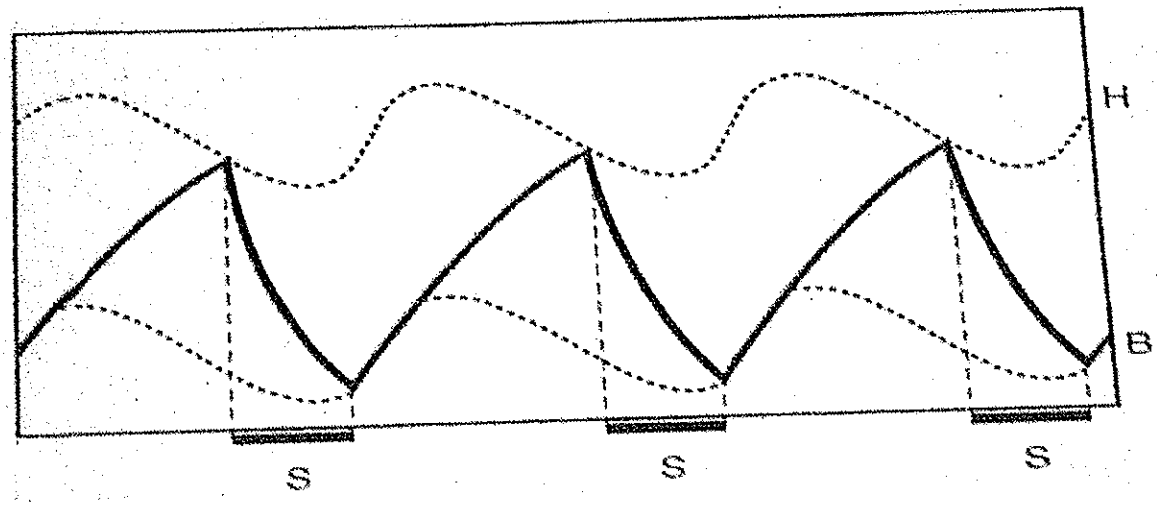

Figure 18 : modèle de régulation de l'alternance veille-sommeil à deux processus : S et C. Le processus S (ligne continue) présente deux seuils : H et B. Le processus C (les deux lignes pointillées) module de façon périodique ces deux seuils. Les barres noires S indiquent les périodes de sommeil.

- **Le processus ultradien** :

C'est un processus dont la période est de moins de 20 heures. Il contrôle l'alternance sommeil lent / sommeil paradoxal via l'alternance de l'activité des neurones REM-ON et REM-OFF [14], aspect qui a été vu précédemment.

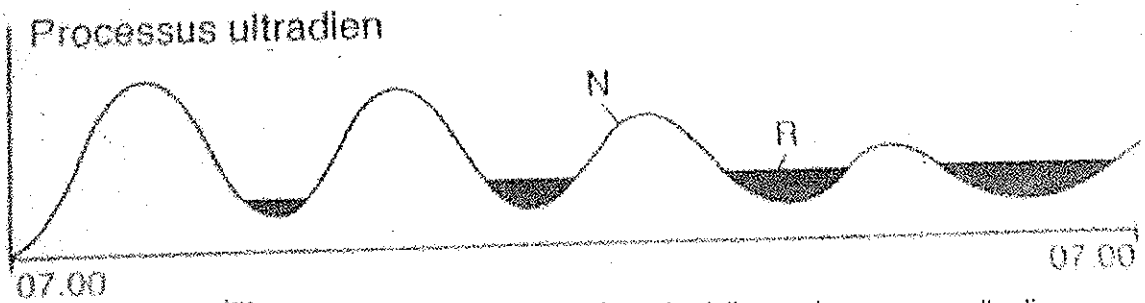

Figure 19 : 3ème processus de régulation des états de vigilance : le processus ultradien. N : sommeil lent ; R : sommeil paradoxal. Les zones sombres représentent la durée du sommeil paradoxal.

1.4 Variabilité du sommeil : cas de l'enfant et de la personne âgée

1.4.1 L'enfant

Le sommeil chez l'enfant est une fonction qui se construit et s'organise dès la période foetale. Son développement est très rapide et les principales caractéristiques du sommeil de l'adulte apparaissent dans les deux premières années de la vie.

1.4.1.1 Le sommeil du nouveau-né

Chez le nouveau-né, les états de vigilance sont au nombre de 4 : le sommeil calme, le sommeil agité, l'éveil calme et l'éveil agité avec ou sans pleurs. Avec une particularité, l'existence d'un 3ème état du sommeil : le sommeil transitionnel (ou indéterminé) [12 ; 14].

- **Le sommeil calme** :

Au cours de ce sommeil, le nouveau-né est immobile mais son tonus musculaire persiste puisqu'il peut parfois dormir avec les bras ramenés vers le visage. Son visage est peu expressif. Il n'existe aucune mimique en dehors de quelques mouvements de succion. Les yeux sont clos et sans mouvement oculaire. La respiration et les battements cardiaques sont assez lents et réguliers.

Au niveau de l'activité EEG, il y a des bouffées d'ondes lentes séparées par des phases d'activité irrégulière et de faible amplitude. Ce type de tracé est désigné sous le terme de tracé alternant [12]. Ce sommeil, l'équivalent du sommeil lent profond de l'adulte n'est généralement interrompu par aucun éveil et sa durée, très stable, se situe aux environs de 20 minutes [12 ; 14].

- **Le sommeil agité** :

Ce sommeil est l'équivalent du sommeil paradoxal chez l'adulte et se caractérise par l'apparition de toute une série de mouvements corporels : mouvements fins au niveau des doigts et des orteils, mouvements peu amples au niveau des bras et des jambes, mouvements d'étirement ou de flexion. Le visage devient très expressif avec de multiples mimiques (« sourire aux anges »). Les mouvements oculaires sont rapides. La respiration est irrégulière et parfois haletante. Le rythme cardiaque s'accélère un peu, devenant moins régulier. La durée de ce sommeil est très variable, de 10 à 45 minutes [12 ; 14].

- **Le sommeil transitionnel** (ou indéterminé) :

Ce 3ème état de sommeil se situe généralement entre les périodes de sommeil agité et de sommeil calme. Ces périodes de sommeil intermédiaires correspondent à des périodes où peuvent être relevées des critères comportementaux et EEG à la fois de sommeil calme et de sommeil agité. Il représente environ 10 % du temps de sommeil du nouveau-né [12 ; 14].

- **L'éveil calme** :

Il s'agit d'un moment d'éveil attentif, le nouveau-né a les yeux grands ouverts, brillants. Cet état reste limité à quelques minutes, deux ou trois fois dans la journée; puis le nouveau-né va se fatiguer et passer généralement en état de veille agité avec ou sans pleurs [12 ;14].

- **L'éveil agité** avec ou sans pleurs :

Ils sont plus fréquents que les éveils calmes. Le nouveau-né est peu attentif à son environnement [12 ; 14].

Comme nous l'avons dit en préambule de ce chapitre, le sommeil se construit dès la période foetale. Le sommeil agité apparaît vers la 28ème semaines de gestation (6 mois), le sommeil calme vers la 30ème semaines et ces deux sommeils alternent régulièrement à partir de la 36ème semaines de gestation (8 mois) [12].

Le nouveau-né dort beaucoup, en moyenne 16 heures par jour, dont 40 à 50 % passés en sommeil agité, 30 à 40 % en sommeil calme et 10 à 15 % en sommeil transitionnel [12]. Son sommeil est morcelé en périodes de 3-4 heures, survenant aussi bien le jour que la nuit (donc pas de rythme jour/nuit). Les cycles de sommeil sont courts (50 à 60 minutes) et le nouveau-né s'endort presque toujours en sommeil agité.

1.4.1.2 Le sommeil de l'enfant de 1 à 6 mois

C'est le moment où le sommeil va se transformer, où vont apparaître toutes les composantes qui caractérisent le sommeil de l'adulte (périodicité jour/nuit, variation de la température, rythmes cardiorespiratoires, sécrétions hormonales et apparition des stades).

Le tracé alternant, rencontré dans le sommeil calme, disparaît vers l'âge de 6 semaines, faisant place à une activité lente de rythme delta. Les premiers *spindles* apparaissent vers l'âge de 6 semaines, marqueurs de la maturation cérébrale des voies thalamocorticales.

La périodicité jour/nuit apparaît vers l'âge d'un mois. Il s'agit souvent d'un éveil avec pleurs incoercibles. Parallèlement, les périodes de sommeil nocturnes vont s'allonger : 6 heures consécutives pour un enfant d'1 mois, 9 heures pour un enfant de 3 à 6 mois, 10 à 12 heures entre 6 mois et 1 an.

Au cours des deux premiers mois, ces rythmes qui s'installent sont encore indépendants de l'environnement, de l'alimentation et de l'alternance jour/nuit. Le nourrisson est à l'heure de son horloge interne, qui est de 25 heures. A partir de 3 mois, il va pouvoir synchroniser son horloge interne de 25 heures sur le rythme jour/nuit de 24 heures.

Le sommeil agité qui représentait 50 à 60 % du temps total de sommeil à la naissance ne représente plus à 6 mois que 30 %, dû à l'apparition de l'éveil calme. A partir de 2-3 mois, le sommeil calme va devenir le sommeil lent et s'individualiser en stades. Entre 5 et 6 mois, le sommeil paradoxal se manifeste avec toutes ces caractéristiques EEG, EOG et EMG [12].

1.4.1.3 Le sommeil de l'enfant à partir de 6 mois

L'enfant va réduire progressivement son temps de sommeil diurne, passant de trois à quatre siestes journalières vers 6 mois, à deux vers 12 mois, puis à une seule vers 18 mois.

Vers 6 mois, le sommeil transitionnel fait place à du SP et sa latence augmente. De ce fait l'enfant s'endort rarement dans ce stade après 5-6 mois.

La durée du SP va diminuer progressivement pour atteindre vers 1 an sa valeur adulte. La structure du sommeil se rapproche de plus en plus de celle de l'adulte avec un allongement progressif des cycles pour atteindre la durée de ceux de l'adulte entre 2 et 4 ans.

A partir d'1 an, les endormissements se font toujours en sommeil lent. Vers 4-6 ans, les deux premiers cycles de sommeil ne comportent souvent pas de phase de sommeil paradoxal, mais uniquement du sommeil lent profond [12].

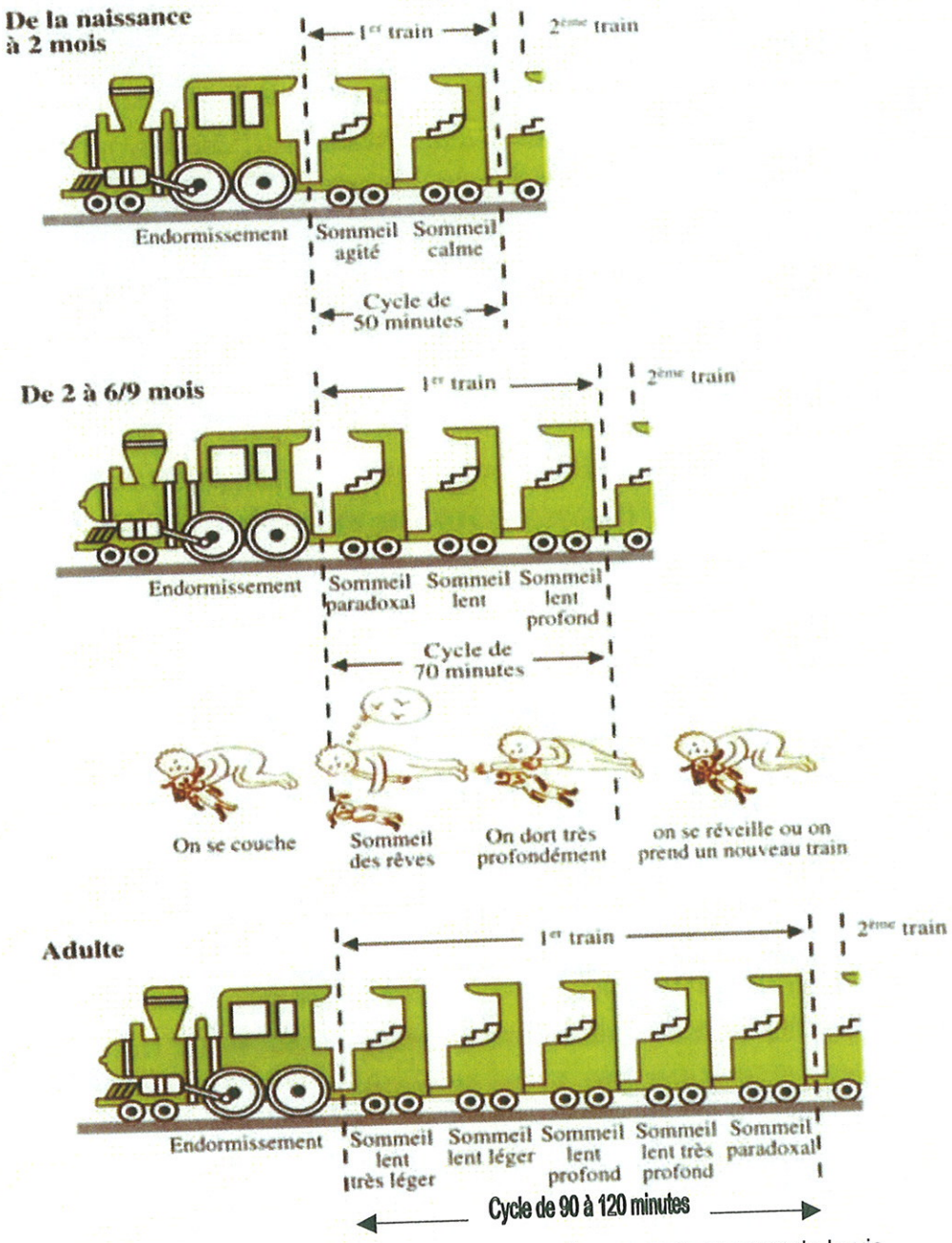

Figure 20 : représentation de l'évolution du sommeil au cours de la vie

1.4.2 La personne âgée

La plupart des rythmes biologiques comme la température, les sécrétions hormonales et la rythmicité des cycles veille/sommeil se modifient avec l'âge. Le noyau suprachiasmatique semble être incapable de produire un rythme stable avec l'âge. On observe le plus souvent avec l'âge une diminution de l'amplitude de la température, des sécrétions de mélatonine et de l'hormone de croissance avec à l'inverse une augmentation du taux de cortisol [14].

Le sommeil subit lui aussi d'importantes modifications au cours du vieillissement physiologique. Sur le plan de sa morphologie, de sa durée, de son architecture, de la puissance spectrale de l'activité EEG et de sa répartition sur les 24 heures.
On rencontre une altération précoce de la continuité du sommeil caractérisée par [14 ; 20 ; 60] :

- Une **augmentation du nombre d'éveils intrasommeil** (éveils étant précédés de SL).
- Des changements de stades.
- Une **diminution de la durée totale du sommeil** de nuit.
- Une **diminution** du pourcentage de **SL profond et de l'efficacité du sommeil**.
- Une **augmentation** du pourcentage de **stade 1 et 2** au cours d'une nuit.
- Une diminution des ondes lentes de type delta en amplitude et en fréquence ainsi que des fuseaux de sommeil en durée, densité, périodicité, amplitude et en répartition au cours de la nuit.

L'âge modifie aussi la microstructure du sommeil. Il existe une tendance à l'accélération globale de l'EEG au cours du vieillissement physiologique (augmentation de puissance dans la bande de fréquence bêta). Mais il y a aussi une diminution des activités EEG thêta, sigma (basse fréquence, 12 Hz) et alpha préférentiellement dans les régions frontales. Cela témoigne d'un déplacement de l'activité électrique cérébrale vers les régions postérieures [14].

1.5 Les horloges biologiques

Les rythmes biologiques font partie des propriétés fondamentales du vivant. De nombreux organismes, des plus simples aux plus complexes, présentent des rythmes biologiques proches de 24 heures. Chez l'homme, la rythmicité circadienne (du latin *circa* = autour et *diem* = jour) affecte toutes sortes d'activité physiologiques comme l'alternance veille/sommeil, l'absorption de nourriture, la température corporelle ou les sécrétions hormonales (hormone de croissance, cortisol, mélatonine,...) avec une stabilité et une précision étonnantes en rapport avec la présence d'une horloge biologique [23 ; 35].
Cette horloge biologique, dite circadienne (c'est-à-dire que sa période est comprise entre 20 et 28 heures), est située au niveau des **noyaux suprachiasmatiques** (NSC) de l'hypothalamus [13 ; 37].

Le fonctionnement de l'horloge biologique présente un mécanisme commun d'une espèce à l'autre : l'expression rythmique de l'activité de certains gènes ainsi que la concentration de certaines protéines dont le taux varie en fonction du temps. La genèse de ces rythmes nécessite trois éléments fondamentaux [14] :

- ✓ Des signaux externes indispensables pour remettre en phase notre horloge interne.

- ✓ L'horloge elle-même qui génère la rythmicité proche de 24 heures.

- ✓ Des signaux de sortie qui transmettent l'information au reste de l'organisme.

1.5.1 Fonctionnement moléculaire de l'horloge circadienne des noyaux suprachiasmatiques

Depuis la découverte du premier gène impliqué dans le cycle circadien chez la mouche drosophile en 1971, puis celle du gène Clock chez la souris en 1997, on a appris beaucoup de choses sur la complexité des mécanismes moléculaires des horloges biologiques des différentes espèces [13 ; 37].

On s'est d'abord aperçu qu'elles s'appuient toutes sur des **boucles de rétroaction négatives** où des protéines reviennent dans le noyau inhiber leur propre production (figure 21). Ainsi, chez les mammifères, les gènes Period (Per) et Cryptochrome (Cry) sont activés par les facteurs CLOCK et BMAL1 uniquement si ces facteurs se fixent sur une région précise de la séquence ADN des gènes PER et Cry (appeler « E-box element ») [13 ; 37].
Une fois traduits en protéines dans le cytoplasme, des complexes protéiques PER / CRY et PER / PER reviennent dans le noyau et inhibent la transcription régulée par CLOCK et BMAL1, et donc, leur propre expression. C'est ainsi que se crée la boucle de rétroaction négative [13].
Au bout d'un certain temps, les complexes de protéines PER et CRY sont dégradés. Il n'y aura plus assez de complexes disponibles pour bloquer l'activation des gènes Per et Cry. L'inhibition sur CLOCK et BMAL1 est alors levée, et la transcription des gènes peut reprendre. Environ 24 heures se seront alors écoulées depuis le début du processus [37].

Plusieurs gènes impliqués dans l'horloge biologique sont bien conservés et se retrouvent chez de nombreuses espèces. D'autre part, on retrouve parfois plusieurs types d'un gène donné chez une même espèce, comme les trois types du gène Period (Per1, Per2 et Per3) et les deux types du gène Cryptochrome (Cry1 et Cry2) dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques humains [13 ; 37].

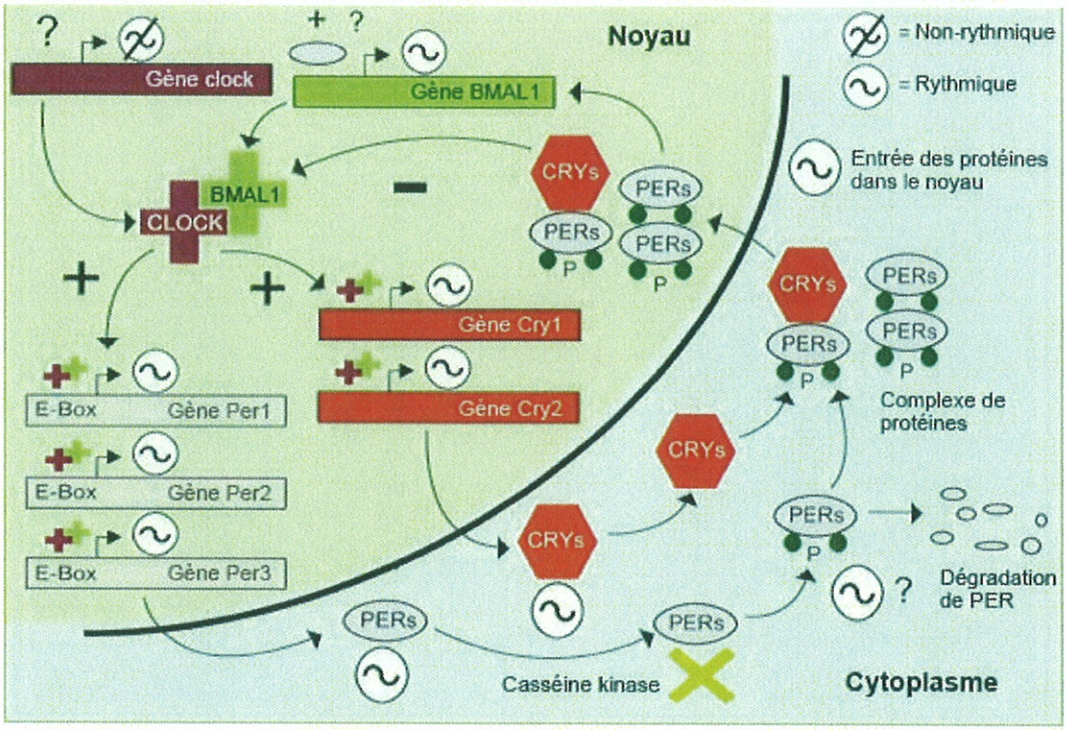

Figure 21 : représentation du fonctionnement moléculaire de l'horloge circadienne

La façon la plus simple de concevoir l'horloge est de considérer que chaque neurone renferme une horloge semblable. Tout se passe comme si une partie des neurones des NSC initiait l'expression des gènes Per puis, de proche en proche, la conférait aux neurones adjacents.

1.5.2 Remise à l'heure de l'horloge moléculaire

Bien que l'horloge puisse fonctionner de façon autonome (c'est-à-dire sans repère temporel), sa période est ajustée à 24 heures par différents facteurs, dont la lumière, afin d'adapter les rythmes biologiques aux conditions environnementales. Cette « remise à l'heure », ou entraînement, par la lumière fait intervenir la rétine. Dans celle-ci, les photorécepteurs visuels (cônes et bâtonnets), ainsi que des cellules ganglionnaires contenant un photopigment, la mélanopsine [13], semblent jouer un rôle :

- Cônes, bâtonnets et mélanopsine doivent tous trois être supprimés pour abolir toute réponse de l'horloge à la lumière. Dans les NSC eux-mêmes, la transcription des gènes Per1 et Per2 peut être activée par la lumière, mais uniquement lorsque ce facteur photique est présent durant la nuit. Il fait intervenir le glutamate, le PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) et le facteur de transcription CREB (cAMP response element binding protein) [13].

- A l'opposé, d'autres facteurs appelés « non photiques » (certains neuromédiateurs) peuvent également synchroniser les NSC. Appliqués durant le jour, ils entraînent une diminution de l'expression des gènes Per1 et Per2 [13].

- Toutefois, la série d'événements intervenant entre l'effet des facteurs photiques et non photiques sur les expressions de Per1 et de Per2 et les modifications de phase des rythmes demeure mal comprise.

A partir des NSC, les informations seront relayées à plusieurs structures cérébrales via une boucle passant par la moelle épinière et se terminant par la glande pinéale [37]. Cette voie est illustrée par le trajet de couleur verte de la figure 22.

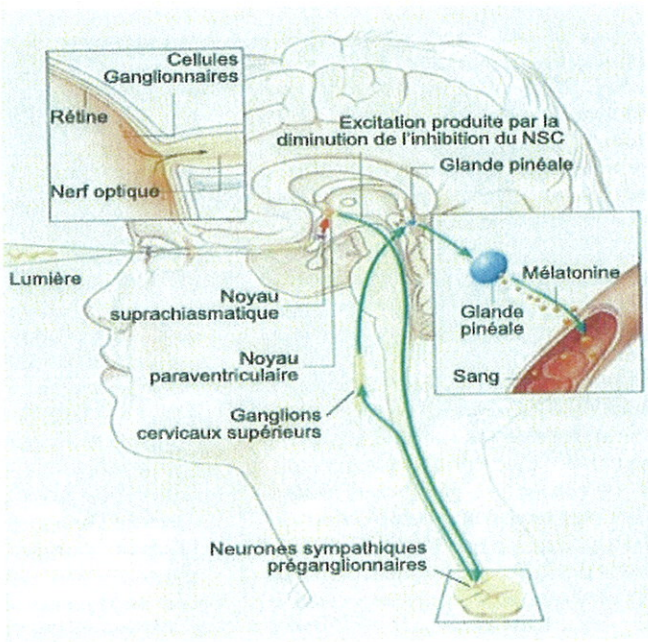

Figure 22 : trajet des informations relayées par les noyaux suprachiasmatiques

Durant la journée, l'activité des NSC diminue celle d'une autre région de l'hypothalamus, le noyau paraventriculaire (la flèche rouge de la figure 22 représente cette inhibition) dont les axones descendent jusqu'aux neurones sympathiques de la moelle épinière [37].

En retour, ces cellules modulent l'activité de la glande pinéale : **l'excitation lumineuse diminue la sécrétion de mélatonine** de la glande pinéale ; inversement, l'obscurité permet une augmentation de cette sécrétion [37].

La libération de mélatonine via la glande pinéale permet d'informer l'organisme entier de la survenue de la nuit.

La noradrénaline est le neurotransmetteur principal de la régulation de l'activité de la glande pinéale. En se fixant sur des récepteurs β adrénergiques (figure 23), la noradrénaline active la formation d'AMPc et contribue ainsi à la synthèse de la mélatonine à partir de son précurseur le tryptophane [37].

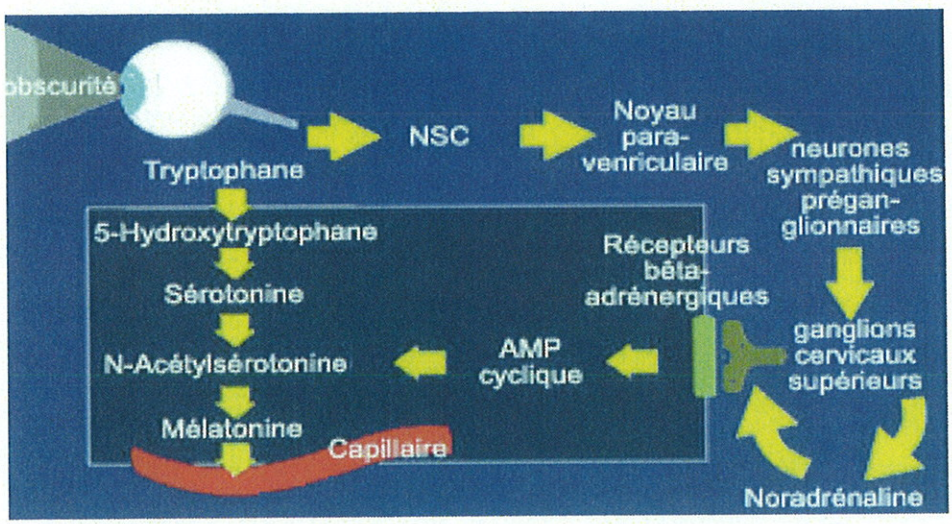

Figure 23 : rôle de la noradrénaline dans la synthèse de la mélatonine

1.5.3 Histologie des NSC

Les NSC constituent une petite structure paire, située au-dessus du chiasma optique, dans l'hypothalamus antérieur et de part et d'autre du 3ème ventricule. En s'appuyant sur les neuropeptides produits par les différents neurones des NSC ainsi que sur l'organisation fonctionnelle des afférences et des efférences de cette structure, on distingue maintenant 2 parties (figure 24) :

- La première partie est dorsomédiane, également appelée « **shell** » (coquille). Elle est à l'origine de la plupart des efférences des NSC. Shell est constitué de neurones exprimant la **vasopressine** (AVP) [13].

- La deuxième partie est ventrolatérale, également appelée « **core** » (cœur). Elle est impliquée dans l'intégration des signaux photiques et non photiques puisqu'elle reçoit les afférences des NSC. Core renferme des neurones exprimant deux autres neuropeptides : le **peptide intestinal vasoactif** (VIP) et le **peptide libérant la gastrine** (GRP) [13].

Une grande majorité des neurones des NSC libère un neurotransmetteur inhibiteur : le GABA, les autres utilisent un neurotransmetteur excitateur : le glutamate [13].

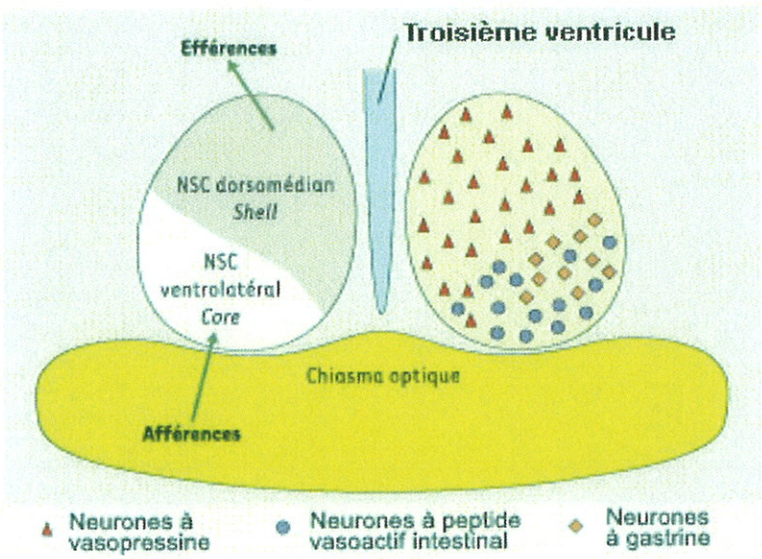

Figure 24 : organisation fonctionnelle et neurochimique des noyaux suprachiasmatiques

1.5.4 Combien d'horloges dans les NSC ?

Des données récentes indiquent que les parties shell et core des NSC hébergent vraisemblablement deux oscillateurs distincts, donc quatre oscillateurs totaux pour les NSC. Ils sont relativement indépendants [14].

Chez l'homme, des études ont été réalisées chez des sujets volontaires coupés de tout repère temporel (isolés dans des grottes ou des bunkers) pendant plusieurs mois. Au début de chaque expérimentation, la périodicité du rythme veille/sommeil suivait celle de la température corporelle et s'organisait sur 24,1-24,8 heures [14]. Le sujet se lève et se couche en se décalant d'une demi-heure tous les jours par rapport à ses horaires habituels de 24 heures. Au bout d'un certain temps, on obtient une proportion stable de deux tiers de veille pour un tiers de sommeil. La périodicité de la température reste stable à l'inverse de celle des cycles veille/sommeil : c'est la désynchronisation interne [14].

Ainsi il existe chez l'homme non pas une, mais deux horloges biologiques dans les NSC [14] :

- Un « oscillateur fort » X, peu dépendant de l'environnement régulant la température centrale, le sommeil paradoxal, la sécrétion de mélatonine et de cortisol.

- Un « oscillateur faible » Y, particulièrement sensible à notre environnement qui serait à l'origine de la synchronisation des rythmes veille-sommeil ainsi que de la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine et l'hormone de croissance.

1.5.5 Les horloges périphériques

Les NSC ne sont pas la seule horloge biologique de notre corps [11 ; 13 ; 15 ; 58]. En effet, on retrouve des oscillateurs circadiens dans des tissus périphériques tels que le foie, les reins, les surrénales, l'intestin, la rétine, le cœur... et même dans de simples cellules [15 ; 58]. Tout comme dans les NSC, l'expression des gènes Per 1, 2, 3 / Cry 1, 2 / BMAL est rythmique et autonome dans ces tissus périphériques [58]. Cependant, une lésion des NSC entraîne une disparition des rythmes dans les autres tissus. Les horloges périphériques, bien qu'indépendantes, ont donc besoin des signaux des NSC pour entretenir des rythmes circadiens, via des mécanismes non connus.

Les noyaux suprachiasmatiques et les horloges biologiques sont donc constituées de sous-ensembles ayant chacun un rôle. La mise à l'heure du temps biologique implique une coordination entre toutes ces sous-unités, ainsi que la participation de nombreux facteurs et mécanismes cellulaires. Une compréhension beaucoup plus poussée des acteurs et des cascades d'évènements impliqués semble nécessaire pour expliquer comment les NSC assurent le contrôle de la synchronisation des fonctions physiologiques.

1.6 Rôles du sommeil

Bien que de nombreuses expériences aient permis de déterminer certains rôles du sommeil, cet aspect n'est pas encore complètement élucidé. La privation de sommeil chez les animaux et chez l'homme a cependant permis de mettre en évidence certains rôles du sommeil comme la conservation de l'énergie ou la consolidation de la mémoire [35]. Essayons de dresser la liste actuelle des données relatives aux rôles du sommeil.

1.6.1 Les rôles du sommeil lent

- **La conservation énergétique** :

- Les théories organiques [19 ; 35 ; 40 ; 55] : le sommeil permettrait les **réparations** de **processus biochimiques et physiologiques**. En effet, on observe un allongement de la durée du sommeil, notamment du sommeil lent profond, après un exercice physique intense, au cours de la grossesse, de la croissance et de la puberté.

- Les théories protectrices [19 ; 35 ; 40 ; 55] : elles sont plus anciennes et soutiennent que le sommeil **préserve l'organisme et le cerveau**. Dormir participe à la protection contre le stress et permet une économie d'énergie (diminution de la glycolyse et augmentation de la glucogénèse) ainsi que le maintien de la température centrale.

- **Les processus de détoxification** :

Le sommeil lent contribue à une détoxification de l'organisme [19 ; 30 ; 40] en éliminant les toxines et autres déchets des systèmes respiratoires, cardio-vasculaires et glandulaires (lactate, calcium [52]...).

- **Développement et protection de l'organisme** :

- Pendant le sommeil lent, la **synthèse protéique est accrue**. Une perturbation de ce sommeil lent peut entraîner chez le jeune enfant une rupture de sa courbe de croissance par diminution de la libération de l'hormone de croissance [8 ; 40].

- Les divisions cellulaires sont augmentées pendant le sommeil lent comme en témoigne le pic d'activité des lymphocytes sanguins en début de nuit [40]. **Nos défenses immunitaires se façonnent la nuit** et le manque de sommeil contribue à une sensibilité accrue aux infections.

- **L'adaptation à l'environnement** :

Les théories comportementales ou éthologiques (comportement chez l'animal) confèrent au sommeil un rôle dans l'adaptation [30 ; 40]. En effet, pour survivre, un organisme vivant doit s'adapter et se préparer aux défis de l'éveil consécutif et aux variations prévisibles de l'environnement.

Des horloges circadiennes endogènes sont là pour maintenir un état d'équilibre à l'intérieur du corps face aux modifications du milieu extérieur, on parle d'homéostasie prédictive. Citons l'exemple de l'organisation temporelle de la peau humaine, qui favorise ses fonctions de renouvellement, de reconstruction et de réparation au cours de la nuit. Le maximum des divisions cellulaires épidermiques se situe vers 1 heure du matin et le creux vers 13 heures [40].

Ces variations circadiennes sont le fondement même de l'étude des rythmes biologiques (chronobiologie), basée sur le principe qu'il ne peut pas exister d'activité continue sans repos périodique.

- **Les processus de mémorisation** :

Il semblerait que le sommeil à ondes lentes soit responsable de la **mémoire** dite **contextuelle** [1 ; 35 ; 40]. La mémoire contextuelle est responsable de l'organisation temporelle de la séquence des événements évoqués, de l'identification du lieu de l'acquisition des informations apprises ainsi que de la source exacte de l'information évoquée. C'est la mémorisation d'une suite de mots par exemple.

1.6.2 Les rôles du sommeil paradoxal

- **La maturation du système nerveux** :

Ce rôle dans la maturation du cerveau explique que le sommeil paradoxal soit si prépondérant avant et après la naissance pour diminuer progressivement avec l'âge. La proportion de sommeil paradoxal passe en effet de 50 % à la 36ème semaine de vie fœtale à 20 % chez l'adulte [35 ; 55].

- **La " personnalité "** :

Selon Michel Jouvet, le sommeil paradoxal favorise la maturation de nos comportements innés [40]. En effet, notre potentiel génétique héréditaire nécessite d'être renforcé, chaque nuit, pendant le sommeil paradoxal, selon l'influence de l'environnement, afin d'adapter et de modeler notre personnalité [40 ; 55].

- **Les processus de mémorisation** :

Contrairement au sommeil lent, le sommeil paradoxal jouerait un rôle dans la **mémoire procédurale** (définition : Aptitudes à apprendre et à évoquer des habiletés et des procédures) [1 ; 40 ; 55].

Pour conclure nous pouvons dire que le sommeil n'est pas un luxe puisque sa privation entraîne des altérations physiques (somnolence, diminution des performances, inconfort, douleur somatique), physiologiques (inflammation, obésité, diabète, HTA, trouble de la mémoire) et psychologiques (fragilité émotionnelle, humeur cafardeuse) [1 ; 40]. Toutes ces altérations peuvent être importantes, voire mortelles en cas d'absence totale de sommeil.

1.7 Variations des fonctions physiologiques au cours du sommeil

Le passage de la veille au sommeil entraîne une adaptation des fonctions physiologiques à ce nouveau mode de fonctionnement. Nous allons nous intéresser à ces changements qui concernent la fonction ventilatoire, cardiovasculaire, endocrinienne, digestive ainsi que la thermorégulation, le métabolisme cérébral et le métabolisme énergétique.

1.7.1 La ventilation

Le contrôle de la respiration diffère selon les états de veille et de sommeil : deux types de contrôle, « métabolique » et « comportemental », ont pu être individualisés [14].

- Le contrôle « métabolique » :

Il est généré par les neurones respiratoires bulboprotubérantiels dont les chémorécepteurs sont dépendants des concentrations de CO_2 et du pH pour les chémorécepteurs centraux et d'O_2 pour les chémorécepteurs périphériques [14].

Ces neurones respiratoires délivrent en retour des influx sur les motoneurones spinaux innervant le diaphragme, les muscles intercostaux, les muscles des voies aériennes supérieures.

L'objectif de ce contrôle « métabolique » est de maintenir les variations d'O_2, de CO_2 et de pH dans des limites physiologiques en faisant varier les paramètres ventilatoires.

- Le contrôle « comportemental » :

Il est généré par un circuit neuronal assez vaste et encore mal délimité incluant le cortex frontal et l'hypothalamus postérieur [14].

Ce système permet l'adaptation automatique de la ventilation à l'activité du sujet avec une possibilité de commande volontaire de la respiration. Ces neurones ne sont pas sensibles aux variations de PO_2, PCO_2 et de pH [14].

- Effets de la veille sur la ventilation :

Lors de la veille, le contrôle de la ventilation est principalement « comportemental ». Le contrôle « métabolique » est aussi présent même si les seuils hypercapniques (une hypercapnie correspond à une pression partielle en CO_2, $PaCO_2$, élevée) ou hypoxiques de déclenchement de la ventilation ne sont jamais atteints à l'état de veille chez le sujet normal [8 ; 9 ; 14].

- Effets de l'endormissement sur la ventilation :

Le passage de la veille au stade 1 du sommeil inhibe le contrôle « comportemental » de la ventilation par diminution de l'incitation respiratoire et par réduction de l'activité tonique des muscles respiratoires des voies aériennes supérieures (VAS) [14].

Cette diminution du tonus contraste avec l'augmentation de l'activité des muscles intercostaux. On observe une augmentation de la $PaCO_2$ et une diminution modérée de la PaO_2.

Progressivement, le contrôle « métabolique » prend le relais, mais ne devient efficace que quand le sommeil est stable. Ainsi la ventilation à l'endormissement est particulièrement instable. Cette respiration dure souvent plusieurs minutes, correspondant au temps nécessaire au passage de la veille au sommeil lent stable.

- Effets du sommeil lent stable (stades 2, 3 et 4) sur la ventilation :

Uniquement sous le contrôle « métabolique », la ventilation en sommeil lent est stable mais diminue. Cette diminution de la ventilation entraîne une augmentation de la PCO_2 alvéolaire et artérielle (+ 2%), une diminution de la PaO_2 alvéolaire et artérielle (-5%) ainsi que la saturation en O_2 (-2%) et ce malgré une diminution du métabolisme cérébral pendant le sommeil lent profond [14]. On observe une diminution de la réponse ventilatoire aux stimuli hypercapniques et hypoxiques et une augmentation de résistance des VAS.

- Effets du sommeil paradoxal sur la ventilation :

La ventilation en SP diffère peu de celle du SL stable. Toutefois, la respiration est irrégulière. Il y a des possibilités d'apnées. L'activité des muscles intercostaux et dilatateurs des VAS diminue particulièrement en SP à l'inverse de l'activité des muscles diaphragmatiques. On peut noter une diminution de la PO_2 et de la saturation en O_2 en SP en rapport avec l'hypoventilation et l'hypotonie des muscles intercostaux [8 ; 9 ; 14].

L'homéostasie échappe au contrôle « métabolique » ainsi qu'au contrôle « comportemental » de la veille. Un autre contrôle « comportemental » particulier à ce stade est probable [14].

1.7.2 Les fonctions cardiocirculatoires

- Variations du rythme cardiaque [8 ; 9 ; 14] :

  - Dès l'endormissement, bradycardie avec possibilité de pauses sinusales (<2,5 s).
  - Une dépression nodale peut être à l'origine de blocs auriculoventriculaires du premier et plus rarement du deuxième degré.
  - Il existe une activation du tonus parasympathique et une diminution du tonus sympathique au cours du sommeil lent et ce d'autant plus en sommeil lent profond, à l'origine parfois d'importantes bradycardies.
  - En sommeil paradoxal, la fréquence cardiaque (particulièrement instable du fait des activités phasiques) est plus élevée qu'en sommeil lent, en rapport avec un tonus sympathique proche de la veille calme (possibilité d'extrasystoles ventriculaires).

- Variations de la pression artérielle (PA) [8 ; 9 ; 14] :

La PA systémique diminue au cours du sommeil lent et notamment du sommeil lent profond (diminution de 10-15 % par rapport à la veille) en rapport avec la vasodilatation des vaisseaux périphériques. En sommeil paradoxal, la PA, bien qu'instable, ne semble pas être différente de celle de la veille calme. Au réveil, la PA augmente rapidement et ce quel que soit le stade du sommeil précédant l'éveil.

- Variations du débit cardiaque et cérébral :

Le débit cardiaque semble diminuer en sommeil lent. En sommeil paradoxal, ce débit paraît stable mais le débit sanguin cérébral augmente lors des activités phasiques du sommeil paradoxal [14].

1.7.3 Les sécrétions hormonales

Chaque hormone possède un profil de sécrétion caractéristique résultant des influences d'une rythmicité circadienne (par l'intermédiaire du noyau suprachiasmatique) et/ou de ses relations avec les cycles veille/sommeil.

- Hormones liées aux cycles veille-sommeil [8 ; 9 ; 14] :

  - La prolactine.

  Concentrations sanguines diurnes faibles et taux élevés la nuit. La privation de sommeil diminue cette sécrétion.

  - La thyrotropine (TSH).

  Augmentation des concentrations sanguines avant l'endormissement suivie d'un plateau puis d'une diminution progressive au cours de la nuit chez les sujets normaux. Une privation de sommeil augmente la sécrétion nocturne de TSH.

- Hormones liées à l'architecture du sommeil [8 ; 9 ; 14] :

  - L'hormone de croissance (GH)

  Pic en début de nuit, associé au sommeil lent profond, suivi de plusieurs pics d'amplitude plus faible en milieu et fin de nuit. Cette activité sécrétoire est abolie la nuit lors d'une privation de sommeil mais augmente la journée qui suit.

  - Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

  La sécrétion de rénine et donc l'activité du SRAA est en relation étroite avec l'architecture du sommeil. La sécrétion de cette hormone augmente lors du sommeil lent profond et diminue lors d'un allègement du sommeil ou lors d'un éveil. L'apparition du sommeil paradoxal coïncide avec la phase descendante de sécrétion de rénine.

A noter que le profil de sécrétion de l'aldostérone (hormone anti diurétique) montre des concentrations élevées en fin de nuit et basses en fin de journée sans lien étroit avec l'architecture du sommeil.

- Hormones antéhypophysaires

Les sécrétions hormonales antéhypophysaires sont plus faibles lors des phases de transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal et ce indépendamment de l'éventuelle influence du sommeil sur ces hormones.

- Hormones à rythmicité circadienne peu influencées par le sommeil [8 ; 9 ; 14] :

- Cortisol et adrénocorticotropine (ACTH)

Le profil de sécrétion du cortisol et de l'ACTH montre des taux plasmatiques important dans la matinée, puis une diminution au cours de la journée avec les valeurs minimales atteintes en fin d'après-midi, puis une augmentation dès 4 heures du matin. Le rythme de ces sécrétions hormonales n'est pas modifié par le sommeil et reste constant après privation de sommeil ou inversion du rythme veille-sommeil. Toutefois, la sécrétion du cortisol semble aussi être liée au sommeil lent profond. En effet, de nombreux éveils nocturnes prolongés sont associés à une augmentation de la cortisolémie.

- La mélatonine

Le profil de sécrétion de la mélatonine suit étroitement l'alternance lumière-obscurité, la lumière ayant un fort pouvoir inhibiteur, dose-dépendant, sur sa sécrétion. La mélatonine est un marqueur de l'activité de l'horloge circadienne, cette hormone constituant un synchroniseur endogène puissant capable de stabiliser, voire de renforcer les rythmes circadiens. Les taux plasmatiques quasi inexistants la journée sont suivis d'une augmentation progressive au cours de la nuit et ce avant l'endormissement ; le pic de mélatonine coïncide avec le minimum thermique.

- Testostérone et LH

Les profils de sécrétions de testostérone et de LH semblent indépendants des cycles veille-sommeil. Le pic de sécrétion de testostérone le plus important se situe tôt le matin, celui de LH est plus complexe et varie en fonction de l'âge, du sexe et des cycles menstruels.

1.7.4 La fonction digestive

Le tube digestif est sous le contrôle du système nerveux autonome et principalement du système parasympathique. Ainsi la diminution de l'activité du système nerveux autonome au cours du sommeil laisse supposer une diminution de la fonction digestive. Une diminution de l'activité motrice, mécanique et électromyographique au niveau colique, rectal (sphincter externe) et anal a également été notée au cours du sommeil [14], contrastant avec la persistance de l'activité du sphincter interne rectal.

1.7.5 La thermorégulation

La thermorégulation représente le mode de régulation homéostasique d'un des rythmes circadiens les plus perfectionnés. **La température normale décrit chez l'homme un cycle régulier sur 24 heures** [8 ; 9 ; 14 ; 35].

Maximale le soir, elle franchit son palier inférieur avant le réveil matinal. Son amplitude au cours des 24 heures est proche de 1 au rectum (36,5°-37,5°) [14].

Il semble aujourd'hui que l'on puisse lier cette baisse effective de température au rôle joué par les thermorécepteurs de l'hypothalamus [14]. Ce sont des mécanismes neurovégétatifs d'adaptation qui assurent l'évacuation de l'excès de chaleur ou s'opposent à sa dispersion.

- En revanche, ce n'est pas le cas durant le sommeil paradoxal. La température centrale n'est plus contrôlée, il y a inactivation des mécanismes de thermorégulation.

Mais chez l'homme, et ce malgré le fait d'être en sommeil paradoxal, il existe des réponses thermorégulatrices [14], nous permettant d'être qualifié d'homéotherme (la température centrale reste constante indépendamment du milieu extérieur). Ce qui nous différencie des animaux poïkilothermes ou dit à sang-froid.

- Au cours du sommeil lent profond, les variations sont du même type que pendant la veille [8 ; 9].

1.7.6 Le métabolisme cérébral

Comme nous l'avons vu, l'implication du sommeil lent dans les processus de restauration physique a souvent été avancée du fait notamment de l'augmentation du nombre de mitoses cellulaires et de l'anabolisme protidique (sécrétion de GH, interleukine...). Le sommeil paradoxal, quant à lui, semble plutôt être en rapport avec la maturation du système nerveux central et la régulation émotionnelle et comportementale [14].

Chez l'homme, le métabolisme glucidique cérébral et l'utilisation d'O_2 présentent d'importantes variations selon les états de vigilance avec notamment une diminution de 44% en sommeil lent profond en comparaison à la veille calme [14]. En sommeil paradoxal, la consommation cérébrale de glucose et d'O_2 est semblable, voire plus élevée, qu'en condition de veille calme. Plus précisément, le métabolisme varie en fonction de la topographie cérébrale [14] :

- En SL profond, la diminution de l'activité est localisée dans le thalamus, les régions préfrontales, le tronc cérébral (mésencéphale et tegmentum pontin), l'hypothalamus, les ganglions de la base, la région cingulaire antérieure et le précunéus [14].

- En SP, la diminution de l'activité est localisée dans le cortex préfrontal (région dorsolatérale), le cortex pariétal (gyrus supramarginalis), le cortex cingulaire postérieur et le précuneus [14]. Ceci contraste avec la forte activité du système limbique retrouvée en SP. Cela conforte plusieurs hypothèses dont celle liant le SP aux processus mnésiques.

1.7.7 Le métabolisme énergétique

Les liens entre le sommeil et le métabolisme énergétique sont aujourd'hui bien connus. A partir des travaux du groupe de Chicago, dirigé par Eve Van Cauter, il a été établi expérimentalement qu'une privation de sommeil aiguë était responsable d'une altération du métabolisme glucidique [22]. Puis divers travaux épidémiologiques et physiopathologiques ont confirmé l'impact chronique de la durée de sommeil sur la leptine, la ghréline et la résistance à l'insuline [22].
On a pu aussi rapprocher la réduction du temps de sommeil aux USA et l'aggravation de l'obésité [51].

La place du sommeil dans le développement cérébral et la mise en place des mécanismes de régulation (vis-à-vis de l'appétit et de la dépense énergétique) passe par les secrétions hormonales de ghréline (responsable de la sensation de faim) et de leptine (responsable de la sensation de satiété), mais aussi d'insuline et de cortisol [22 ; 51].

La leptine est une hormone peptidique sécrétée par les adipocytes, impliquée dans la régulation de la prise alimentaire et de la balance énergétique. L'hormone agit sur le système nerveux central, en particulier sur l'hypothalamus pour **réduire la prise alimentaire et stimuler la dépense énergétique** [22]. Sa production est régulée par des modifications du métabolisme de l'adipocyte induites par l'insuline, et sa sécrétion est liée au nombre d'adipocytes et à la charge en lipides. Cette hormone favorise également l'inflammation et pourrait de ce fait constituer un lien entre l'obésité et ses complications vasculaires.

La ghréline est une hormone peptidique qui **stimule l'appétit et la production de graisse** entraînant ainsi une augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel [22]. Elle est sécrétée par l'estomac et stimule la sécrétion d'hormone de croissance, de prolactine, d'ACTH.

La **relation entre courte durée de sommeil et indice de masse corporelle (IMC) élevé** pourrait donc s'expliquer par la diminution de la leptine et l'augmentation de la ghréline. C'est ce qu'a mis en évidence une étude américaine [51] en utilisant la restriction de sommeil sur un groupe de volontaires pour observer les variations du taux de leptine et de ghréline, ainsi que les variations de la faim.
Ils concluent qu'une restriction de sommeil est associée en moyenne à une réduction de l'hormone anorexigène (la leptine) d'environ 18 % et d'une augmentation du facteur orexigène (la ghréline) de 28 %, avec une augmentation de la sensation de faim de 24 % et ce spécialement pour les aliments riches en calories et à haut niveau d'hydrate de carbone (augmentation de 33 à 45 %) (figure 25).

L'organisme s'adapte à ces privations de sommeil en libérant de la ghréline pour équilibrer sa balance énergétique et donc avoir assez d'énergie pour faire face à ces éveils prolongés.

Food category	Ratings for 10h in bed (n = 12)	Ratings for 4h in bed (n = 12)	p value	Change %
Sweets (cake, candy, cookies, ice cream, pastry)	5,4	6,6	0,03	33
Salty food (chips, salted nuts, pickles, olives)	5,0	6,7	0,02	45
Starchy food (bread, pasta, cereal, potatoes)	5,9	7,4	0,03	33
Fruits and fruit juices	6,4	7,2	0,07	17
Vegetables	5,6	6,6	0,02	21
Meat, poultry, fish and eggs	5,9	6,9	0,11	21
Dairy (milk, cheese, yogurt)	5,5	6,4	> 0,2	19
Overall appetite	39,7	47,7	0,01	23

Figure 25 : évaluations moyennes de l'appétit après 2 jours de restriction de sommeil

2. INSOMNIES ET TRAITEMENTS HABITUELS

2. Insomnies et traitements habituels

Parmi les troubles du sommeil, nous allons nous intéresser dans cette deuxième partie aux insomnies ainsi que les traitements principalement utilisés : les benzodiazépines (BZD) hypnotiques et les apparentés.

2.1 Généralités

2.1.1 Définition

L'insomnie se définit comme **le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil**, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, **associée à des retentissements diurnes à l'état de veille** : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation de tâches [24].

Du fait de la variabilité inter- et intra-individuelle du sommeil, il est difficile de définir l'insomnie suivant des critères objectifs tels que la latence ou la durée totale du sommeil. Pour cette raison, c'est la plainte d'un « mauvais » sommeil qui sert la définition de l'insomnie avec des critères subjectifs comme la difficulté d'endormissement (plus de 30 min après l'extinction des lumières), le nombre de réveil nocturne, la durée de sommeil, sa continuité, son caractère récupérateur et l'ancienneté du trouble.

La sévérité de l'insomnie peut être appréciée selon deux critères (figure 26) :

- La fréquence (nombre de mauvaises nuits hebdomadaires).

- L'ampleur de son retentissement diurne.

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
insomnie légère	2 nuit ou moins	retentissement minime
insomnie modérée	2 ou 4 nuits	fatigue, état maussade, tension, irritabilité
insomnie sévère	4 nuits ou plus	fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

Figure 26 : critères de sévérité de l'insomnie

Schématiquement, l'insomnie est dite aiguë si le problème date de moins d'un mois, occasionnelle (ou légère) si la fréquence des mauvaises nuits ne dépasse pas 2 nuits par semaine, l'insomnie est établie (ou modérée) chez un patient décrivant au moins 3 mauvaises nuits par semaine avec retentissement diurne et cela depuis plus d'un mois. L'insomnie est sévère chez un patient décrivant au moins 4 mauvaises nuits par semaine avec un fort retentissement diurne et cela depuis plus d'un mois. L'insomnie est dite chronique si elle dure depuis plus de 3 mois.
La thérapie à mettre en place sera complètement différente s'il s'agit d'une insomnie occasionnelle ou chronique.

2.1.2 Classification

La classification que nous allons utiliser est la classification ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders), qui a été révisée en 2004 [24]. Cette classification est basée sur une approche phénoménologique. Il n'y a plus de notions de troubles intrinsèques ou extrinsèques (que l'on retrouve dans d'autres classifications, comme par exemple la CIM 10), elle évite la notion de dyssomnie et traite à part les parasomnies et les troubles organiques du sommeil (apnées, mouvements anormaux). La notion d'insomnie avec comorbidité est préférée à celle d'insomnie secondaire et l'insomnie primaire fait place à l'insomnie chronique sans comorbidité.

Classification des troubles du sommeil selon la classification ICSD-2 [24]:

❖ **Insomnies**

- Insomnie d'ajustement

Il s'agit d'insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à 3 mois (< à 3 mois), liées à des évènements stressants ou à des situations nouvelles équivalant à un stress (parfois récidivantes ou pouvant néanmoins se chroniciser).

- Insomnies chroniques sans comorbidité (= insomnies primaires)

  - *Insomnie psycho-physiologique :*

Elle est caractérisée par un conditionnement mental et physiologique avec identification d'un facteur s'opposant à l'endormissement ou induisant un état d'hyperéveil (angoisse de performance pour le sommeil, incapacité à s'endormir à une heure planifiée, activité mentale exacerbée au lit, tension somatique excessive), indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.

  - *Insomnie paradoxale :*

Les plaintes d'insomnie coexistent avec les résultats normaux des enregistrements de sommeil. Cette insomnie est surtout observée chez les personnes âgées et dans les suites post-opératoires d'intervention ayant nécessité une anesthésie prolongée.

- *Insomnie idiopathique :*

Le début de l'insomnie se situe dans l'enfance, il n'y a pas de facteur causal identifié, c'est une insomnie permanente et stable.

- Insomnies avec comorbidité (= insomnies secondaires)
  - *Insomnie liée à une pathologie psychiatrique :*

Une pathologie mentale est diagnostiquée : état dépressif, trouble bipolaire, trouble anxieux généralisé, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.

  - *Insomnie liée à une pathologie physique :*

Pathologie douloureuse, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathie, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathie dégénérative, diabète, etc.

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate

L'insomnie, présente depuis au moins un mois, est en rapport avec des horaires impropres (mauvais planning du sommeil : heures du coucher et levers variables, temps passés au lit excessif, siestes), des consommations (alcool, nicotine, caféine, théine) ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

- Insomnie comportementale de l'enfant

- Insomnie due à une drogue ou à une substance

Psychostimulants (caféine, nicotine, etc.), alcool, hypnotiques, médicaments prescrits, aliment ou toxique, etc.

- Insomnie non due à une substance ni à un désordre physiologique connu (insomnie non organique)

- Insomnie physiologique non spécifiée

❖ **Troubles du sommeil relatifs à la respiration**

- Syndrome d'apnées du sommeil, obstructives ou centrales

❖ **Hypersomnies d'origine centrale**

- Narcolepsie (Syndrome de Gélineau)
- Syndrome de Kleine-Levin

❖ **Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens**

- Avance ou retard de phase
- Décalages horaires (jet lag ou travail posté)
- Irrégularités des cycles veille/sommeil

❖ **Parasomnies**

- Terreurs nocturnes
- Cauchemars
- Somnambulisme

❖ **Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux**

- Syndrome des jambes sans repos
- Mouvements périodiques des membres

2.1.3 Epidémiologie de l'insomnie en France

L'incidence annuelle de l'insomnie (nombre de nouveaux cas) est inconnue. Les seules données existantes concernent la prévalence (nombre total de cas). Et les études portant sur l'insomnie reposent sur des questionnaires déclaratifs, sans réalisation d'actes techniques ou médicaux permettant de vérifier objectivement l'existence des troubles du sommeil (figure 27).

On considère qu'en France, entre **20 % et 30 %** de la population adulte connaît une **insomnie** que l'on qualifiera de **faible à modérée** soit parce que les symptômes sont peu nombreux, soit parce qu'elle est occasionnelle, soit parce qu'il y a peu de retentissement sur la vie quotidienne [24]. Environ **10 %** de la population adulte souffrent d'**insomnie sévère** (plusieurs symptômes, état chronique, retentissement sur la vie quotidienne) [22 ; 24].

Les femmes sont plus concernées que les hommes [24]. En effet, le ratio femme/homme est de 1,6 pour l'insomnie légère à modérée et de 1,9 pour l'insomnie sévère. En revanche, plusieurs études montrent que l'effet âge sur la prévalence de l'insomnie est, au moins en partie, expliquée par l'état de santé et les habitudes de sommeil. En effet, des travaux montrent que lorsque le sujet avance en âge, sa durée de sommeil nocturne diminue avec une modification des horaires veille-sommeil, la latence d'endormissement et le temps passé au lit augmentent, mais le sentiment d'un sommeil non réparateur n'augmente pas. De même, la fréquence de l'insatisfaction du sommeil augmente assez peu avec l'âge : de 12 % entre 15 et 44 ans à 15,5 % chez les plus de 75 ans [24].

Les résultats des études de la prévalence de l'insomnie en France sont récapitulés dans la figure 27.

Auteurs, année	Date de l'étude	Population étudiée	Définitions	Prévalence (homme/femme)
Évaluation subjective de l'insomnie sans spécification des plaintes :				
Ohayon *et al.*, 1996	1993	Echant. Repr n = 5662 ≥ 15 ans	Plainte d'insomnie : sommeil insatisfaisant ou prise d'un médicament pour des troubles ou une anxiété liés au sommeil	20,1% (15,6%/24,4%)
Ohayon *et al.*, 2004	1993	Echant. Repr n = 5662 ≥ 15 ans	Plainte d'insomnie symptomatique : plainte d'insomnie associée à au moins un symptôme d'insomnie*	18,6% (14,5%/22,4%)
Cugy *et al.*, 2004	1988/1998	Centres d'examen de santé n = 17870 ≥ 18 ans	« Avez-vous habituellement des troubles du sommeil ?»	Chiffres 1998 (21% / 28,6%)
Quera-Salva *et al.*, 1991	1987	Echant. Repr n = 1003 ≥ 15 ans	« Avez-vous actuellement des troubles du sommeil ? »	48%
Symptômes d'insomnie :				
Léger *et al.*, 2000	1997	Echant. Repr n = 12778 ≥ 18 ans	Expérience au moins une fois d'un symptôme d'insomnie*	73% (68% / 78%)
			Présence d'un symptôme* 3 fois par semaine sur un mois	29% (25% / 34%)
Ohayon *et al.*, 1996	1993	Echant. Repr n = 5662 ≥ 15 ans	Réveils nocturnes Endormissement > 30 min Réveil précoce (avant 5h du matin)	30% (24,4% / 7,1%)

Insomnie selon les critères de la DSM-IV (symptômes, fréquence, conséquences diurnes) :				
Ohayon, 2002	1993	Echant. Repr n = 5662 ≥ 15 ans	Etat insomniaque : plainte d'insomnie symptomatique au moins 1 mois avec séquelles diurnes	12,7%
			Diagnostic insomnie DSM-IV	5,6%
Léger *et al.*, 2000	1997	Echant. Repr n = 12778 ≥ 18 ans	Insomnie : au moins 1 symptôme*, au moins 3 fois par semaine sur un mois, avec séquelles diurnes	18,6% (14% / 22,8%)
			Insomnie sévère : au moins 2 symptômes, au moins 3 fois par semaine sur un mois, avec séquelles diurnes	9,3% (6,3% / 12%)
Léger *et al.*, 2002	1996	Echant. Repr n = 8625	Insomnie sévère	8%

Figure 27 : études de la prévalence de l'insomnie en France

Echant. Repr : échantillon représentatif.

* : Difficulté d'endormissement, réveils nocturnes avec incapacité à se rendormir, sommeil non réparateur.

Remarques : Selon Ohayon *et al.* [24], la présence des 3 facteurs que sont les symptômes sur un mois, la fréquence de trois fois par semaine et la présence de séquelles diurnes du mauvais sommeil (somnolence, irritabilité, humeur dépressive ou anxieuse) permettent de repérer un état insomniaque, lequel peut être rattaché à un diagnostic principal d'insomnie ou à un diagnostic principal de trouble mental.

Parmi les individus souffrant d'un état insomniaque (12,7 %), Ohayon *et al.* repèrent ceux qui présentent un trouble mental. Le diagnostic sera déterminé en fonction de questions qui permettent de savoir si les symptômes d'insomnie constituent la caractéristique principale ou secondaire de la symptomatologie. Le diagnostic principal est un désordre mental dans plus de la moitié des cas (7,4 %), l'anxiété principalement.

2.1.4 Causes et conséquences de l'insomnie

2.1.4.1 Les causes de l'insomnie

Nous allons retrouver **3 grands facteurs** :

- Le **stress**
- Les **évènements traumatisants**
- Les **modifications de l'environnement**

Ces 3 critères vont entraîner un hyperéveil émotionnel, pouvant déboucher sur une insomnie dite réactionnelle [7].

La figure 28 détaille ces 3 grands facteurs :

Facteurs déclenchants	Pourcentage
Affectifs	36 %
Ajustement	17,2 %
Professionnels	11,3 %
Evénements vitaux graves	7,3 %
Santé	6,7 %
Horaires professionnels	5,5 %
Mal-être	4 %
Ne sait pas	12 %

Figure 28 : facteurs déclenchants à l'origine de l'insomnie

Les facteurs affectifs sont prépondérants [7]. Le plus souvent, il s'agit d'évènements malheureux (conflits conjugaux, divorce, problèmes familiaux, maladie grave, décès...) mais parfois aussi d'évènements heureux comme le mariage ou la naissance d'un enfant. La catégorie ajustement recouvre les difficultés d'adaptation à des situations de la vie courante (déménagement, voyage...) ou à des étapes de l'existence (vie indépendante, retraite...). Par événements vitaux graves, nous entendons les sévices dans l'enfance, le viol, l'agression physique par le conjoint, le suicide, situations de guerre, agression criminelle. La rubrique santé correspond à des maladies mettant en jeu le pronostic vital ou impliquant des traitements chroniques lourds ou encore des actes chirurgicaux importants.

Pour bien comprendre la relation de cause à effet entre stress et insomnie, nous allons rapidement voir le déroulement de la réponse de l'organisme face au stress.

Chez l'être humain, comme dans la plupart des espèces, le système de veille prédomine physiologiquement sur le système de sommeil : face au danger, le sommeil doit être inhibé au profit de conduites actives et adaptées, donc relevant d'un haut niveau d'éveil.

Les réactions psychophysiologiques mises en jeu lors d'un stress se déroulent en trois étapes [7] :

- Alarme des systèmes biologiques (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, système sympathique et système médullosurrénale).
- Retour à la normale des systèmes biologiques (si les conditions stressantes s'atténuent ou disparaissent).
- Epuisement si le stimulus stressant perdure.

Cette insomnie réactionnelle engendrée par un stress va retourner progressivement à un sommeil normal sous la pression de la dette de sommeil accumulée. L'insomnie est alors transitoire.
Si le retour à la normale ne s'effectue pas, on entre dans le cercle vicieux de l'insomnie chronique. Cette dernière a une origine multifactorielle :

- Les évènements stressants initiateurs.
- Les éléments actuels de stress.
- Des facteurs prédisposant (hyperactivité physiologique et psychologique, antécédents familiaux...).
- Des facteurs pérennisant.

L'activation cognitive (en particulier dans la soirée ou la nuit avec des ruminations anxieuses ou une activité mentale incontrôlée) et émotionnelle (pensées plus volontiers négatives, hyperémotivité et hypersensibilité à des situations jugées par d'autres banales) retarde l'endormissement et favorise les éveils nocturnes. Le retentissement diurne de l'insomnie, avec sa fatigue et son impact sur l'humeur s'accroît au fil du temps. Le cercle vicieux est constitué, l'insomnie se perpétue.

2.1.4.2 Les conséquences de l'insomnie

- Impact de l'insomnie sur la qualité de vie :

D'après la classification internationale (ICSD) des troubles du sommeil, **l'insomnie est associée à une diminution de l'impression de bien-être dans la journée**. Cette diminution s'accompagne d'une altération de l'humeur et de la motivation, d'une diminution de l'attention, de la vigilance, de l'énergie, de la concentration et de fatigue. Les diverses études épidémiologiques qui ont permis de prouver la relation entre insomnie et état de santé dégradé n'ont, en aucune façon, permis de déterminer précisément le sens de la causalité, qui est probablement double [24].

D'après l'étude américaine de Moul et al. [24] basée sur 94 patients diagnostiqués insomniaques (selon les critères DSM-IV), les symptômes diurnes les plus fréquents résultants de l'insomnie sont la fatigue physique (65 %), l'humeur dépressive (53 %), des difficultés de concentration (48 %), une perte d'énergie (43 %), une irritabilité (39 %), une tension psychique (36 %) et une anxiété générale (35 %).

Cette prévalence des troubles de l'humeur ou de la cognition est supérieure chez les insomniaques par rapport aux bons dormeurs. Cette différence significative a été, entre autre, présentée par l'étude française de Léger et al. [24], réalisée sur 240 insomniaques sévères diagnostiqués selon les critères DSM-IV (à l'exclusion des personnes présentant des troubles psychiatriques, une dépression ou de l'anxiété) et 291 bons dormeurs (figure 29).
La dépression et l'anxiété étant réputées pour avoir des conséquences sur le fonctionnement diurne et la qualité de vie, c'est la raison pour laquelle ces individus n'ont pas été retenus pour l'étude.

Séquelles diurnes (parfois ou souvent)	Insomniaques sévères	Bons dormeurs	Significativité
Difficulté à finir ce qu'ils commencent	32 %	15 %	$p < 0,01$
Mauvaise mémoire	47 %	40 %	$p < 0,001$
Difficultés de concentration	55 %	44 %	$p < 0,01$
Absence d'énergie	67 %	47 %	$p < 0,0005$
« Coups de pompe » dans la journée	76 %	55 %	$p < 0,0001$
Anxiété	76 %	52 %	$p < 0,0001$
Irritabilité	69 %	53 %	$p < 0,0001$
Fatigue au réveil	64 %	28 %	$p < 0,0001$

Figure 29 : prévalence des troubles de la cognition chez l'insomniaque

L'insomnie est donc un facteur de risque. Les insomniaques ont un risque plus grand de présenter une pathologie (dépression, anxiété,...) que les bons dormeurs.

L'impact majeur de l'insomnie sur la qualité de vie a été démontré par l'utilisation dans certaines études de l'échelle SF-36 [24]. Le SF 36 est l'instrument de mesure le plus utilisé dans l'évaluation de la qualité de vie en raison de sa nature générique (applicable à tous les problèmes de santé) et de sa validité. Ce questionnaire comprend 36 items regroupés sous 8 dimensions (capacité physique, dimension sociale, impact de l'état physique sur l'activité quotidienne, impact de l'état émotionnel sur l'activité quotidienne, santé mentale, douleur, vitalité et perception de santé générale).

Ces études établissent que les insomniaques ont des scores de qualités de vie significativement inférieurs aux bons dormeurs dans les 8 dimensions du questionnaire SF 36 [24]. Il y a un lien statistique positif entre sévérité de l'insomnie et mauvaise qualité de vie. En effet, les insomniaques sévères (plus de deux troubles du sommeil par nuit au moins trois fois par semaine durant un mois ainsi que des répercutions sur leur activité diurne) ont des scores SF 36 significativement inférieurs aux insomniaques modérés (symptômes identiques sans répercutions diurnes), eux-mêmes ayant des scores inférieurs aux bons dormeurs.

Plus l'insomnie devient chronique, plus ces répercutions sur la qualité de vie sont importantes.

- Insomnie et accidents :

L'insomnie a, directement ou indirectement, des répercutions sur la prévalence des accidents (de la route, domestique, du travail).

En France, une étude sur près de 70000 accidents véhicules seuls a montré que la fatigue représentait 10% des causes d'accidents [24]. Connor et col [22 ; 24] ont retrouvé que lorsque les sujets se plaignaient d'une somnolence élevée au volant (≥ 4 sur une échelle de 0 à 7), le risque d'avoir un accident de la circulation par rapport à un sujet non somnolent était multiplié par 8. La somnolence est devenue la première cause d'accident sur autoroute (1 accident sur 3) devant la vitesse et l'alcool [4].

L'insomnie étant généralement traitée par des hypnotiques ou des benzodiazépines, l'impact de ces médicaments sur la conduite n'est pas anodin. Sur 19386 accidents au Royaume-Uni (étude de 1992 à 1995), 916 conducteurs avaient absorbé une BZD [24]. En effet, certaines BZD peuvent altérer la capacité de conduite le matin suivant la prise, l'effet peut perdurer jusqu'à 17 heures après la prise.

En ce qui concerne les accidents du travail, ceux-ci sont plus fréquents chez les insomniaques sévères que chez les bons dormeurs [24]. 8% des insomniaques sévères et 1 % des bons dormeurs ont eu un ou plusieurs accident(s) de travail pendant l'année précédant cette étude ($p = 0,0150$) avec une moyenne de 0,07 accident par insomniaque sévère et de 0,01 accident par bon dormeur ($p = 0,0550$).

Les arrêts de travail [22 ; 24] sont aussi plus fréquents chez les insomniaques sévères. 31 % d'entre eux ont eu au moins un arrêt de travail dans les douze derniers mois contre 19 % des bons dormeurs ($p = 0,0384$).

15 % des insomniaques sévères disent avoir fait des erreurs potentiellement sérieuses à leur travail pendant le dernier mois contre 6 % seulement des bons dormeurs. 18 % disent avoir du mal à être clair dans leurs explications au travail contre 8 % des bons dormeurs ($p = 0,0004$).

2.2 Le traitement classique de l'insomnie : les benzodiazépines hypnotiques et apparentés

2.2.1 Définitions

Les BZD (aussi appelées anxiolytiques) et les apparentés sont des substances qui agissent en diminuant le psychisme : ce sont des **psychotropes psycholeptiques**.

Ces produits sont anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants, anti-convulsivants et amnésiants antérogrades. Ces propriétés seront plus ou moins prédominantes en fonction de la molécule utilisée.

Dans **l'insomnie**, on privilégie les **propriétés sédatives**. Celles-ci sont dose dépendante. Parmi les BZD, les médicaments dont l'effet recherché est la sédation sont appelé **hypnotiques**.

Dans cette classe thérapeutique, outre les BZD, on retrouve les apparentés aux BZD (cyclopyrrolones et imidazopyridines) et les antihistaminiques (éthanolamines, phénothiazines et phénothiazines associées) [16].
Les apparentés n'ont pas la même structure chimique que les BZD mais leur pharmacologie est assez proche.

2.2.2 Modes d'actions

Les BZD et les apparentés agissent au niveau de la transmission GABAergique via le récepteur GABA.

Le GABA (acide-γ - amino-butyrique) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central (SNC). Il est présent dans environ 40 % des neurones cérébraux [31].

Il existe 2 types de récepteurs GABA, le A et le B. Pour ce qui est des BZD, le récepteur concerné est le A. Ce récepteur GABA-A est une glycoprotéine transmembranaire faisant partie de la famille des récepteurs-canaux ioniques. Seul le récepteur GABA-A est accolé à un canal chlore et est impliqué dans le sommeil et l'anxiolyse [18 ; 31].

La fixation du GABA sur son site de reconnaissance provoque l'ouverture du canal chlore, qui, laissant passer les ions Cl^-, produit l'hyperpolarisation de la cellule (figure 30) donc l'inhibition du signal.

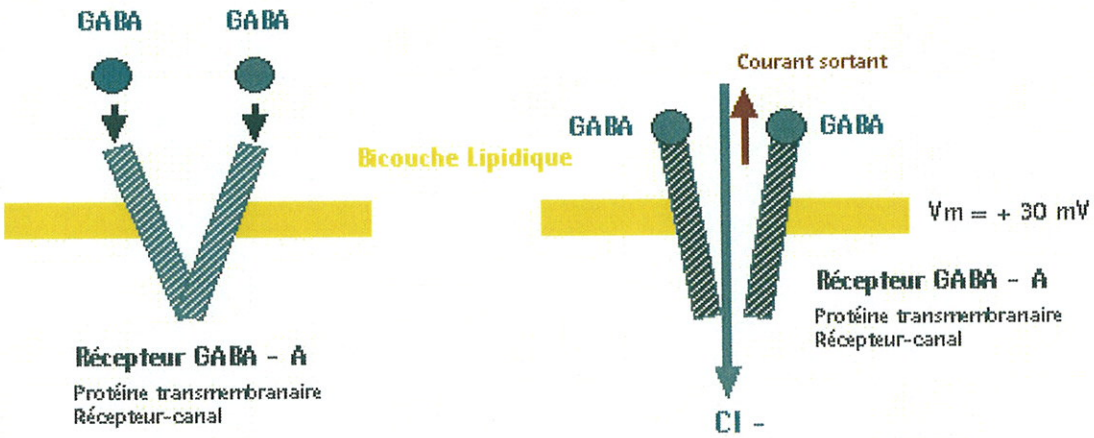

Figure 30 : représentation du récepteur-canal ionique GABA A

Ce récepteur se compose de sous-unités (α, β, λ, γ, ε, π, ρ et θ) groupées par 5, c'est un récepteur hétéropentamérique, et chaque sous-unité à différents sous-types (α_1-α_6, β_1-β_4, γ_1-γ_3, ρ_1-ρ_3) [31].

La particularité de ce « complexe » récepteur vient du fait qu'il possède, en plus des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives.
Il existe un récepteur pour les benzodiazépines, un pour les barbituriques, un site pour l'alcool, un pour les imidazopyridines, un pour les cyclopyrrolones, ... **Ces sites vont moduler de façon allostérique la transmission assurée par le GABA** [31]. Lorsqu'une BZD se fixe sur son site, voisin du site de liaison du GABA sur le récepteur GABA-A, il ne se passe rien si le GABA n'est pas fixé au même moment sur son propre site de liaison. En revanche si le GABA est fixé sur son site GABA-A, la fixation simultanée d'une BZD sur son site BZD provoque une grande amplification de la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal [7]. Il y a donc **potentialisation de l'hyperpolarisation**.

Le site de liaison GABA comporte des résidus amino-acyls de α et β tandis que les BZD se fixent à un site de liaison faisant intervenir les sous-unités α et γ [18 ; 31].

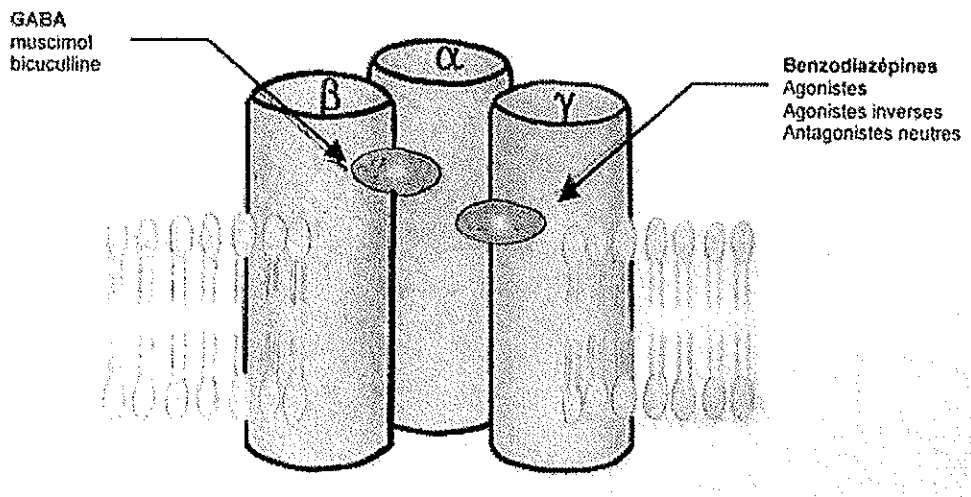

Figure 31 : localisation du site de liaison du GABA et des BZD sur les récepteurs GABA-A.
Le muscimol est un agoniste du GABA et la bicuculline un antagoniste.

Il existe 3 groupes de récepteurs GABA-A [31] :

- Les récepteurs GABA-A_1 à GABA-A_6. Ils sont constitués par l'association des sous-unités α, β et γ ; leur numéro dépend de l'isoforme α présente. La plus grande partie des récepteurs GABA-A cérébraux sont de type GABA-A_1 constitué à partir des sous-unités α_1, β_2 et γ_2 selon la stoechiométrie $2\alpha_1 2\beta_2\gamma_2$.

- Les récepteurs GABA-A_0. Ils sont constitués à partir des sous-unités $\alpha\beta\lambda$ ou $\alpha\beta\theta$. Ils sont insensibles aux BZD (car il n'y a pas la sous-unité γ) mais pas à la bicuculline.

- Les récepteurs GABA- A_0r ou GABA-C. Ils sont constitués uniquement par l'association de 5 sous-unités, ρ_1, ρ_2 ou ρ_3, chacune portant un site de liaison du GABA. Ils ont une affinité pour le GABA 10 fois plus élevée que celle des autres récepteurs GABA-A. Ils sont insensibles aux BZD et à la bicuculline. On les retrouve principalement dans les cellules bipolaires de la rétine, de la moelle épinière, du cervelet et de l'hippocampe.

La présence de la sous-unité α_2 déterminerait les propriétés anxiolytiques tandis que la sous-unité α_1 déterminerait les propriétés sédatives, anticonvulsivantes et amnésiantes [31].

Les apparentés aux BZD se lient comme les BZD sur la sous-unité α mais interagissent avec des résidus amino-acyls différents. Le zolpidem possède une grande affinité pour les récepteurs GABA-A_1 tandis que la zopiclone, comme les BZD, est non sélective [31].

2.2.3 Principaux hypnotiques utilisés

Nous ne nous intéresserons qu'aux 3 classes d'hypnotiques à savoir :

- Les benzodiazépines hypnotiques.
- Les apparentés.
- Les antihistaminiques.

En fonction de leur ½ vie, certains auront une durée d'action plus ou moins longue. La Tmax détermine la rapidité d'action du médicament. Ces deux éléments constituent des critères de sélection important lors de la prescription (figure 32).

Nom de spécialité / DCI	**½ vie**	**T max ***
Benzodiazépines hypnotiques :		
Action prolongée :		
MOGADON® / nitrazépam	16 - 48h	2 - 3h
ROHYPNOL® / flunitrazépam	16 - 35h	3h
NUCTALON®/ estazolam	8 - 24h	15 - 30min
Action intermédiaire :		
NOCTAMIDE® / lormétazépam	10h	3h
NORMISON® / témazépam	5 - 8h	45min - 4h
HAVLANE® / loprazolam	8h	1h
Action courte :		
HALCION® / triazolam	1 - 5h	15 - 30min
Apparentés aux BZD :		
Famille des cyclopyrrolones :		
IMOVANE® / zopiclone	5 - 6h	1 - 2h
Famille des imidazopyridines :		
STILNOX® / zolpidem	1,5 - 4,5h	30min

Antihistaminiques :		
Famille des éthanolamines :		
DONORMYL® (1) doxylamine	10h	2h
Familles des phénpthiazines :		
THERALENE® alimémazine	Pas de données	Pas de données
Famille des phénothiazines associées:		
MEPRONIZINE® (2) acéprométazine + méprobamate	6 - 16h	1 - 3h
NOCTRAN® (3) acéprométazine + acépromazine + clorazépate dipotassique	30 - 150h	1h

Figure 32 : récapitulatif des spécialités utilisées dans l'insomnie

* : Tmax est le temps moyen correspondant à la concentration maximum en médicament dans le sang après administration orale.

(1) : médicament ne nécessitant pas d'ordonnance.

(2) : association entre un carbamate (méprobamate) et un antihistaminique phénothiazinique (acéprométazine).

(3) : association entre une BZD (clorazépate dipotassique) et deux antihistaminiques phénothiaziniques (acéprométazine et acépromazine).

Grâce à leur composante sédative, les antihistaminiques phénothiaziniques peuvent être utilisés comme hypnotiques.

Ils ont aussi une action antidopaminergique, antisérotoninergique, anticholinergique, anti-α_1 adrénergique et antihistaminique [7].

La multiplicité des activités pharmacologiques de ces produits implique de nombreuses précautions et contre-indications. La prescription est donc limitée à un certain type de patient, ce qui réduit leur utilisation.

2.2.4 Indications et recommandations

2.2.4.1 Indications

Le choix d'un hypnotique est orienté par plusieurs critères [2] :

- Etre absorbé rapidement (10 - 15 minutes).
- Etre actif pendant au moins 5 à 7 heures.
- Préserver l'architecture du sommeil, sans diminution du sommeil lent profond et / ou du sommeil paradoxal.
- Ne pas entraîner de dépression respiratoire, de troubles de la mémoire.
- Ne pas avoir d'interaction avec d'autres traitements ni avec l'alcool.
- Ne pas entraîner d'insomnie rebond, ni de dépendance, ni de tolérance.
- Préserver une bonne vigilance diurne.

Tous ces critères désignent l'hypnotique idéal qui, malheureusement, n'existe pas encore. Néanmoins, les molécules les plus récentes s'en rapprochent de plus en plus.

Les hypnotiques sont uniquement indiqués dans les insomnies occasionnelles ou transitoires [2 ; 7 ; 10 ; 16 ; 24] et les insomnies chroniques en sont exclues.

- Le STILNOX® est plutôt indiqué dans les insomnies avec difficulté d'endormissement (due à une Tmax de courte durée) [16].
- L'IMOVANE® est plutôt préconisé dans les insomnies avec réveil nocturne (Tmax et ½ vie plus longue) [16].

Le recours aux hypnotiques pour le traitement d'une insomnie occasionnelle se fait bien sûr **après exclusion de tout autre facteur pouvant être responsable de l'insomnie**. Le diagnostique doit éliminer les pathologies psychiatriques (anxiété, dépression...) et / ou physiques (cardiopathie, troubles respiratoires...) pouvant être responsables de l'insomnie [7 ; 24].

Une fois ces éventuelles pathologies exclues, **la prescription d'un hypnotique est toujours accompagnée de conseils hygiéno-diététiques adaptés** (prise d'un repas allégé le soir, recherche d'une chambre fraîche et à l'abri du bruit, arrêt des stimulants comme le café, le thé, la cigarette...). On retrouve cette association conseil d'hygiène / thérapeutique dans beaucoup de pathologies (l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète). Pour renforcer l'efficacité du traitement, les règles d'hygiène sont une base de la thérapie. Le médicament hypnotique n'est pas une fin en soi, c'est une aide supplémentaire à la pérennité des efforts personnels mis en place pour sortir de l'insomnie.

2.2.4.2 Recommandations

- Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement (risque de syndrome de sevrage) [2].
- Le rapport bénéfice / risque doit être évalué avant le début du traitement et réévalué pour tout renouvellement d'ordonnance [2].
- Ne pas associer les hypnotiques entre eux [2].
- Eviter l'association BZD et hypnotiques [2].
- Utiliser toujours la plus faible posologie efficace [2].
- Adapter la prescription au patient selon :

    - L'activité diurne

L'usage des hypnotiques ayant une ½ vie longue est limité chez les patients dont l'activité nécessite une vigilance importante et chez les conducteurs et utilisateurs de machines (l'action sur la vigilance est représentée par un pictogramme (figure 33) apposé sur le conditionnement). Il faut privilégier chez ces personnes un hypnotique de ½ vie courte à intermédiaire [22 ; 24].

Concerne les médicaments contre le rhume, la toux…

Concerne les antidépresseurs, certains antalgiques, les tranquillisants, les médicaments contre le diabète, l'épilepsie…

Concerne les collyres mydriatiques, les hypnotiques, les neuroleptiques…

Figure 33 : pictogrammes présents sur le conditionnement des spécialités altérant la vigilance

- Les sujets à risque

L'utilisation d'hypnotiques est déconseillée chez la femme enceinte (passage de la barrière placentaire) et lors de l'allaitement (passage dans le lait maternel) [2 ; 16].

Cas de la personne âgée :

D'après certaines études, environ 40 % des plus de 75 ans prennent un médicament pour les aider à dormir [10 ; 24]. Les personnes âgées sont les premiers consommateurs d'hypnotiques. Or, le métabolisme des hypnotiques se fait par voie hépatique, et c'est une fonction qui est largement diminuée chez la personne âgée. Il en résulte une durée d'action allongée chez ce type de personne à risque, augmentant ainsi le risque d'apparition d'effets secondaires [7 ; 10 ; 24]. Il est donc **recommandé de réduire la dose de 50 à 70 % chez ce type de patient.**

De même, il faut exclure les hypnotiques ayant des ½ vies trop longues afin d'éviter les risques d'apparition d'effets secondaires (MOGADON®, NOCTRAN®, ROHYPNOL®). On privilégiera le NOCTAMIDE®, HAVLANE®, IMOVANE®, STILNOX®, NORMISON® qui possèdent des ½ vies beaucoup plus courtes.

Aspects législatifs :

La prescription des hypnotiques est soumise à certaines règles, règles établies pour minimiser les effets secondaires de ces produits. Celles-ci ont été renforcées ces dernières années.

La durée de prescription est limitée à 28 jours (période de sevrage incluse) [2].

Cas particulier : le flunitrazépam.

Le ROHYPNOL® fait maintenant partie de la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée, dosage et posologie rédigés en toutes lettres, inscription à l'ordonnancier). Sa durée de prescription maximale est de 14 jours avec fractionnement pour 7 jours [2]. Ces mesures ont été prises suite à son détournement par les toxicomanes ou comme produit utilisé pour obtenir une soumission chimique.

Les contre-indications :

- Les BZD hypnotiques sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux BZD, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance hépatique sévère, d'apnée du sommeil et de myasthénie [16].
- Les apparentés aux BZD (classe des cyclopyrrolones et des imidazopyridines) sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue au produit, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance hépatique sévère, d'apnée du sommeil et chez l'enfant de moins de 15 ans (innocuité non démontrée) [16].
- L'utilisation des antihistaminiques phénothiaziniques est contre-indiquée en cas de glaucome par fermeture de l'angle, de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique, de maladie de Parkinson, d'hypersensibilité connue au produit, d'insuffisance respiratoire, d'apnée du sommeil, de myasthénie (pour le MEPRONIZINE® et le NOCTRAN®) et de porphyries (pour le MEPRONIZINE®) [16].

2.2.5 Avantages et inconvénients des BZD hypnotiques et apparentés

2.2.5.1 Avantages des BZD hypnotiques et apparentés

- D'une manière générale, les hypnotiques sont des molécules **très bien tolérées** [7]. Elles ont un index thérapeutique élevé et donc une toxicité faible. Chez l'animal, la DL 50 (dose létale 50) est 100 à 1000 fois plus élevée que la DE 50 (dose efficace 50). De plus, il existe un antidote pour les BZD : le flumazénil (ANEXATE®) [31] qui est un antagoniste spécifique des BZD. Le risque d'intoxication par des BZD est donc faible.

- Comparativement aux molécules de classe médicamenteuse différente pouvant être utilisées dans le traitement des insomnies (comme les antidépresseurs que nous aborderons plus tard), **les BZD ont des effets secondaires moins gênant** [7].

- Les hypnotiques **n'ont pas un pouvoir d'induction enzymatique**. C'est notamment pour cela qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses contre-indiquées avec ces produits. Nous n'aurons que des associations déconseillées ou à prendre en compte.

- Du fait d'une **action anxiolytique** plus ou moins marquée en fonction de la dose et de la molécule utilisées, les hypnotiques traitent aussi l'anxiété sous-jacente à bon nombre d'insomnies.

- Les BZD hypnotiques modifient l'architecture du sommeil [2 ; 7 ; 24] : la prise d'hypnotiques au coucher entraîne une action anti-éveil pendant la nuit. En effet ils diminuent le temps d'endormissement, augmentent le temps total de sommeil, réduisent le nombre et la durée des éveils intercurrents. Sauf exception (voir avantages des apparentés), les BZD hypnotiques augmentent la durée du stade 2 du sommeil.

- Les hypnotiques ont un **rôle psychologique** [7] très important dans le ressenti de l'insomniaque (notamment chronique). Pour de multiples raisons, les insomniaques chroniques ont l'impression que leur sommeil est amélioré par ces molécules malgré des expériences scientifiques prouvant le contraire. En effet, outre un éventuel effet placebo, l'hypnotique ayant aussi un effet anxiolytique permet à l'insomniaque de moins s'énerver lors des tentatives de réendormissement. Il pourrait engendrer une subtile modification de l'humeur proche de l'euphorie ou une sorte de tranquillité spéciale, qui ferait croire aux insomniaques que leur sommeil est amélioré et que leur fonctionnement diurne est meilleur avec le médicament.

Les mauvais dormeurs ont une augmentation de leur sécrétion de corticostéroïdes [7], ce qui diminuerait la valeur récupératrice de leur sommeil. Les hypnotiques étant connus pour diminuer la sécrétion de corticostéroïdes, il y aurait une baisse de cette sécrétion à long terme.

Les consommateurs chroniques d'hypnotiques pensent avoir une moindre somnolence subjective au réveil et de meilleures capacités mentales que sans médicament, ceci est contredit par les études de performance objectives.

- Avantages des apparentés vis-à-vis des BZD hypnotiques :
  Du fait de leur action plus « sélective » sur les récepteurs GABA A, les apparentés entraînent moins d'effets secondaires que les BZD hypnotiques aux doses usuelles (moins de somnolence diurne, de problème de cognition, d'amnésie...), le risque de dépendance et de rebond est moindre.

  - Le zopiclone :

  Ses avantages par rapport aux BZD hypnotiques sont les suivants : action myorelaxante plus faible, demi-vie courte (5 à 6 heures), pas de métabolites actifs à demi-vie longue, peu de syndrome de sevrage, le sommeil induit est plus proche du sommeil physiologique : augmentation des stades III et IV sans diminution de la durée du sommeil paradoxal [24].

  - Le zolpidem :

  En dehors d'une demi-vie plus courte (moyenne de 2,5 heures), le zolpidem présente sur les BZD hypnotiques les mêmes avantages que la zopiclone.
  Le zolpidem est l'inducteur type de sommeil grâce à une Tmax d'environ 30 min mais sa durée d'action n'est que d'environ 4 heures.

- Efficacité des hypnotiques :
  L'efficacité des BZD hypnotiques et apparentés a été évaluée dans une méta-analyse de Nowell et *al.* [24] où a été étudié l'efficacité à court terme (moyenne de 12 jours) de 3 BZD hypnotiques et du zolpidem contre placebo chez des adultes de moins de 65 ans (études de 1966 à 1996).
  Les BZD étudiées étaient les suivantes : l'estazolam (NUCTALON®), le triazolam (HALCION®), le temazepam (NORMISON®) et le zolpidem (STILNOX®). Les paramètres étudiés étaient le temps de latence d'endormissement, le nombre d'éveils en cours de nuit, le temps total de sommeil et la qualité du sommeil. Sur chacun de ces paramètres, les gains obtenus par rapport aux placebos étaient significatifs ($p = 0,001$).

  Les BZD hypnotiques et les apparentés ont donc une efficacité prouvée en ce qui concerne les insomnies de courte durée, c'est-à-dire les insomnies occasionnelles et transitoires.

2.2.5.2 Inconvénients des BZD hypnotiques et apparentés

- Le **manque de sélectivité** des BZD hypnotiques [7] entraîne souvent des effets secondaires tels que des difficultés de concentration, une hypotonie, une augmentation de la fatigabilité, une diminution des performances, des sensations ébrieuses, une amnésie antérograde, des réactions paradoxales avec excitation et troubles aigus du comportement.
  Une réaction paradoxale est une réaction inhabituelle, imprévue au regard des propriétés pharmacologiques d'un médicament administré. Ces effets secondaires varient en fonction de la dose et de la molécule utilisée.

- Hypnotiques et apnée du sommeil :
  Il faut souligner un effet secondaire particulier, la myorelaxation et son incidence sur l'apnée du sommeil [7]. Cette pathologie est fréquente chez les personnes âgées, premiers consommateurs d'hypnotiques. La myorelaxation des muscles dilatateurs du pharynx empêche ceux-ci de s'opposer au collapsus des voies aériennes lors de la pression intrathoracique négative engendrée par l'inspiration. Les hypnotiques diminuent la réaction physiologique d'éveil quand la résistance augmente dans les voies aériennes supérieures, ils ont un **effet dépresseur sur les centres respiratoires** et entraînent une **élévation du seuil du stimulus à l'hypoxie**. Ils peuvent faire basculer un ronfleur non apnéique vers le véritable syndrome d'apnée.

- Les apparentés :
  Même si les apparentés présentent une sélectivité supérieure aux BZD hypnotiques, ils ne sont pas complètement dépourvus d'effets secondaires propre aux BZD.
  De plus, la prise de zopiclone a pour principal inconvénient une sensation d'amertume (goût métallique) décrite par 3,6 % des sujets [16].

- Effets résiduels diurnes :

  Classiquement, les hypnotiques à ½ vie longue sont susceptibles de conserver un **effet résiduel** le lendemain de la prise [7] :

  - Somnolence
  - Altération des performances et donc risques lors de la conduite automobile
  - Troubles de la mémoire.

  Ces effets sont mineurs avec les hypnotiques à ½ vie courte, mais une augmentation de la dose ou une prise en milieu de nuit peut avoir les mêmes effets résiduels.

  - Rebond d'anxiété dans la journée, notamment pour les BZD à demi-vie courte. Toutes les BZD peuvent modifier l'humeur vers le versant dépressif et rendre la personne plus irritable.

- Dépendance :

  Un des problèmes principaux des hypnotiques, c'est la **dépendance** qu'ils entraînent [3 ; 7 ; 24]. Rappelons qu'un sujet est devenu dépendant d'un produit lorsqu'il ne peut plus se priver de sa consommation sans ressentir des effets psychiques pénibles (dépendance psychique) ou des effets physiques (dépendance physique) survenant lors du sevrage.

  La dépendance s'installe d'autant plus facilement que toute tentative d'arrêt par le patient se solde en général par un rebond d'insomnie, ce qui conforte l'insomniaque dans l'idée qu'il ne peut plus se passer d'hypnotique. Ce risque de dépendance est fonction de la durée de prescription, de la continuité de prise et de la posologie.

Il est admis que le plus important effet indésirable de l'usage d'hypnotiques est la dépendance physique. L'OMS la définit comme « le développement d'un état physiologique altéré qui requiert une administration continue du produit pour prévenir l'apparition d'une affection caractéristique, le syndrome d'abstinence » [24].

La liste suivante récapitule les critères diagnostiques du syndrome de dépendance à une substance psychoactive selon la CIM-10 [24]. Il faut au moins que trois des manifestations suivantes aient persisté conjointement pendant un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, soient survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active.
- Altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance.
- Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance.
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées.
- Préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits.
- Poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives.

- Effet rebond et syndrome de sevrage :

A l'arrêt du traitement, deux phénomènes peuvent se produire : l'effet rebond et le syndrome de sevrage [3 ; 7 ; 24].

L'effet rebond correspond à la réapparition ou **l'aggravation des symptômes** qui sont la cible thérapeutique initiale de la substance. Ce rebond est plus fréquent avec les molécules à ½ vie courte, cependant il surviendrait aussi avec les molécules à ½ vie longue, mais il serait alors retardé : après 10 à 15 jours de sevrage et donc non nettement relié à l'arrêt de la substance dans l'esprit du patient.
Le rebond est d'autant plus marqué que la dose a été forte et dure d'autant plus longtemps que la prise a été longue. Il peut ne durer qu'une nuit si la prise a été courte (dès la première nuit de sevrage pour les ½ vies courtes, la 2ème ou la 3ème nuit de sevrage pour les ½ vies intermédiaires). Cet effet rebond peut durer 3 semaines après 6 mois de prise quotidienne et jusqu'à un an après 10 ans de prise. La seule façon d'éviter ce rebond d'insomnie est de **diminuer très progressivement les doses**.
D'autre part, il ressort aussi des différentes études une présence d'effet rebond même dans les groupes « placebo ». Ceci suggère l'imputabilité, d'une part au moins, de l'effet rebond au phénomène « arrêt de prise de comprimé » [7].

Le syndrome de sevrage ne doit pas être confondu avec les manifestations de rebond que l'on vient de voir. C'est un ensemble de symptômes apparaissant lors de l'interruption brutale de la prise du médicament consommé de manière régulière et prolongée [10 ; 24].
Ces phénomènes traduisent l'adaptation de l'organisme à cet usage répété, entraînant l'apparition d'un nouvel état d'équilibre. L'absence de la substance induit une rupture de ce nouvel état et l'apparition de symptômes spécifiques. Ce syndrome prouve l'existence de phénomènes de dépendance psychologique qui s'ajoutent à la dépendance physique.

Lorsque la dépendance est installée, le sevrage devient très difficile. On observe une exacerbation des symptômes du sevrage [3 ; 24] :

- Troubles psychiques : anxiété, insomnie, irritabilité, nervosité.
- Troubles neurologiques : convulsion, incoordination motrice, ataxie, perte de l'équilibre, céphalée, vertige.
- Troubles digestifs : nausée, anorexie, vomissement, douleur abdominale.
- Troubles sensoriels : hypersensitivité avec parfois photophobie.

Ces symptômes surviennent très rapidement avec les produits ayant une ½ vie courte et lorsque la ½ vie est longue, il faut entre 3 et 8 jours.

- Hypnotiques et alcool :

  L'alcool a des effets directs sur la « fluidité » de la membrane neuronale [26]. En cas de prise aiguë, la membrane devient « hyper fluide » alors qu'en cas de prise chronique, celle-ci devient « hyper rigide » (dû au cholestérol). L'alcool se lie à de nombreux récepteurs du système nerveux central, notamment les récepteurs GABA-A.

  La prise aiguë d'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique et une **potentialisation de la réponse GABAergique** (via les récepteurs GABA-A) [26]. Les effets sont dépresseurs du SNC, ce qui explique les pertes d'équilibre et la survenue de « coma » éthylique. La consommation d'alcool favorise aussi la survenue de ronflements et d'apnées dans le sommeil. Donc potentialisation du risque d'apnée du sommeil si on associe hypnotique et alcool.

  La prise chronique d'alcool entraîne une hypersensibilité des récepteurs glutamatergiques et une **désensibilisation des récepteurs GABAergiques**. Les effets sont alors préférentiellement excitateurs et neurotoxiques, expliquant les effets délétères sur le comportement (tremblements, crises d'épilepsie, délirium tremens) qui peuvent être observés lors d'un sevrage brutal [26].

Ainsi, en se fixant aux récepteurs GABA-A, l'alcool peut amplifier (lors d'intoxication aiguë) ou diminuer (lors d'intoxication chronique) les effets des hypnotiques [26]. L'association alcool / hypnotique est à proscrire. A l'officine, il faudra être vigilant dans le choix de certain produit conseil destiné aux insomniaques et éviter les sirops qui contiennent souvent un fort degré d'alcool (exemple : TERPINE GONNON® qui contient 3,7g d'éthanol pour 15ml de produit, c'est quasiment 2,5 fois plus qu'un verre de vin).

- Hypnotiques et retentissement sur le sommeil :

  Les BZD hypnotiques ont un retentissement sur l'architecture du sommeil. Pendant les premiers jours de prise, elles diminuent légèrement le sommeil paradoxal [7], puis une tolérance s'installe et le pourcentage de sommeil paradoxal revient à la normale. Lorsque l'on arrête l'hypnotique, le sommeil paradoxal perdu est récupéré la première nuit ou les premières nuits après le sevrage selon la demi-vie du produit. Ce rebond de sommeil paradoxal s'accompagne de rêves intenses souvent désagréables (cauchemars) [7].

  Les BZD hypnotiques **diminuent** aussi **le sommeil lent profond** [7] (stade 3 et 4) et cette diminution est progressive au début de la prise. Elle peut aboutir chez certains sujets à la disparition complète du stade 4 qui persiste pendant toute la durée de la prise, sans compensation. Au sevrage, on constate une lente remontée du stade 4 à sa valeur normale, sans rebond.

  Le stade 2 est le seul stade de sommeil à être augmenté par les hypnotiques : il **remplace le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal perdus** et il constitue le sommeil supplémentaire obtenu grâce à l'hypnotique. Tous ces effets sur l'architecture du sommeil sont d'autant plus importants que la dose administrée est élevée.

- Efficacité à long terme :

  Des études ont prouvé que les **hypnotiques deviennent objectivement inefficaces lors de l'administration chronique** [7 ; 10 ; 24 ; 33 ; 57]. Cette inefficacité se voit objectivement sur les enregistrements de sommeil.

  Après un temps variable allant de 2 semaines à un mois, les hypnotiques à ½ vie d'élimination courte ou moyenne (jusqu'à 24 heures) ne sont plus capables de réduire la latence d'endormissement, de diminuer le nombre et la durée des réveils intercurrents et d'augmenter la durée du sommeil [7].

  Seuls quelques BZD hypnotiques à ½ vie très longue (96 heures) comme le flurazépam ou le quazépam (non commercialisés en France) sont encore efficaces sur les critères définis ci-dessus après un mois de prise quotidienne, mais le flurazépam perd son efficacité après 5 semaines.

L'**inefficacité à long terme** expose à l'augmentation des doses par le patient lui-même, augmentation qui devient rapidement inefficace et conduit à l'association d'autres hypnotiques avec là encore escalade des doses et des risques d'effets secondaires. Le sommeil devient alors nettement plus mauvais qu'en l'absence de tout hypnotique et cette **surconsommation d'hypnotiques peut être la cause de l'insomnie**.

Les hypnotiques ne sont donc pas une solution pour le traitement des insomnies de longue durée, c'est-à-dire les insomnies chroniques.

2.2.6 De la théorie à la pratique

Nous venons de voir l'aspect « théorique » de l'insomnie. Un aspect dans lequel les BZD hypnotiques et les apparentés ont une place définie pour un rôle défini. Ce sont des produits à l'efficacité prouvée pour une indication claire :
l'insomnie occasionnelle et transitoire.

Dans le but de limiter une surconsommation possible de ces produits, de façon à limiter au maximum les effets négatifs répertoriés précédemment, la prescription de ces produits est encadrée et la durée de prescription de 28 jours (voir 14 dans certain cas) est censée obliger le médecin à réévaluer régulièrement l'évolution de l'insomnie de son patient.

Malheureusement, la pratique est bien différente de la théorie.
Après le patient, la première personne confrontée au problème de l'insomnie est le médecin généraliste. Plus de 80 % des traitements pris par des personnes se plaignant de difficultés d'endormissement ou de réveils nocturnes sont prescrits par des médecins généralistes [10].
Paradoxalement, le diagnostic d'insomnie est rarement précisé en médecine praticienne en dehors d'une réponse médicamenteuse plus ou moins standardisée. Et ce diagnostic qui ne cadre pas forcément avec les troubles ressentis par le patient est la porte ouverte à la chronicité de l'insomnie, **chronicité qui est à l'origine du mésusage tant de la consommation que de la prescription des hypnotiques.**

La figure 34 montre que la plupart des usagers sont des utilisateurs chroniques, avec une durée d'utilisation supérieure à 5 ans dans plus d'un tiers des cas pour les hypnotiques [10]. Même si ces données concernent 4 pays, il est peu vraisemblable que ce phénomène soit lié à un seul pays, il est donc probable qu'il s'agit d'un phénomène plus général.

	< 1 mois	1 mois-1an	1an-5ans	> 5 ans
Hypnotiques	8,8 %	19,7 %	35,4 %	36,1 %
Anxiolytiques	8,4 %	22,2 %	31,1 %	38,4 %
Antidépresseurs	---	42,4 %	25 %	21,2 %

Figure 34 : recensement de la durée d'utilisation des psychotropes dans 4 pays européens, dont la France, entre 1993 et 1997

Une autre étude réalisée en 2000 [10] sur les 41,5 millions de bénéficiaires du régime général d'assurance maladie en France va aussi dans le sens d'un **mésusage des hypnotiques** (figure 35). Cette étude révèle que près d'un assuré sur dix a eu au moins un remboursement de médicament hypnotique dans l'année. L'analyse des prescriptions répétées (au moins 4 remboursements) montre que celles-ci concernent 1 personne sur 25 (soit environ 1,6 millions d'assurés). Si l'on considère que les prescriptions sont généralement faites pour un mois, ce pourcentage de renouvellement est trop élevé au regard des durées recommandées pour les hypnotiques (un mois).

	Echantillon total	Au moins 4 remboursements de la même classe thérapeutique
Au moins un psychotrope	24,5 %	11,2 %
Anxiolytiques	17,4 %	7 %
Antidépresseurs	9,7 %	4,9 %
Hypnotiques	8,8 %	3,7 %
Neuroleptiques	2,7 %	1,4 %
Médicaments sevrage alcool	0,5 %	0,2 %
Lithium	0,1 %	0,1 %

Figure 35 : fréquence annuelle de remboursement des psychotropes en 2000

Le constat est que la stratégie thérapeutique mise en place à l'heure actuelle est insuffisante dans le traitement de l'insomnie et dans son objectif de s'opposer à la chronicité de la pathologie.
L'insomnie doit être considéré comme un problème de santé publique [10] :

- Elle touche une large proportion de la population.
- C'est un facteur de risque aggravant l'apparition de nouvelles pathologies.
- Indirectement elle pose de sérieux problème de sevrage.
- Elle augmente les risques de déficit cognitif, de chutes, d'accidents.

Dans cette thèse, nous nous intéressons uniquement aux possibilités thérapeutiques offertes aux médecins pour faire face à l'insomnie. En revanche les solutions pour rendre les diagnostics plus justes ne seront pas abordées dans ce travail.

Toute insomnie chronique a dans un premier temps été aiguë :

- Si une meilleure prise en charge de ces dernières était mise en place dès le début, le risque de chronicité pourrait sans doute être moindre.
- Si la prescription d'hypnotique est la solution la plus simple à plus d'un titre dans le traitement de l'insomnie, cela ne doit pas être considéré comme la seule option thérapeutique disponible.

Tout comme les antibiotiques, les hypnotiques ne devraient pas être automatiques. Il existe des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dit alternatifs dont l'efficacité est avérée. Ces traitements alternatifs aux BZD hypnotiques et apparentés sont une voie thérapeutique plausible à explorer de façon à limiter l'impact de l'insomnie sur la santé publique, comme nous allons le mettre en évidence dans le chapitre suivant.

3. LES ALTERNATIVES AUX BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES ET APPARENTES

3. Les alternatives aux benzodiazépines hypnotiques et apparentés

3.1 Les traitements médicamenteux

3.1.1 Les antidépresseurs

Bien qu'aucun antidépresseur n'ait d'AMM en France dans les troubles du sommeil, ceux pourvus d'effets sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, trimipramine) ont parfois été préconisés à faible dose, même en l'absence de composante dépressive [7 ; 10 ; 24 ; 33 ; 47 ; 60].

- Mode d'action :

On ne connaît pas encore intimement le mode d'action des antidépresseurs. On sait qu'ils ont une action immédiate sur les récepteurs ou les enzymes d'au moins un neurotransmetteur monoaminergique. La plupart bloquent la recapture d'une monoamine, d'autres bloquent les récepteurs α_2 et d'autres l'enzyme monoamine oxydase. L'intérêt des antidépresseurs se porte actuellement sur leur action finale commune : l'expression génique [7].

En effet lors du stress il y a répression du gène du brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [7], d'où quantité insuffisante de BDNF entraînant une atrophie voire l'apoptose des neurones de l'hippocampe avec comme conséquence un épisode dépressif. Les antidépresseurs ont un rôle promoteur du gène BDNF et s'opposent donc à l'effet délétère du stress sur les neurones. **Ils jouent le rôle de « bouclier antistress ».**

- Avantages et inconvénients :

- Depuis longtemps on pense que les antidépresseurs seraient préférables aux hypnotiques dans l'insomnie chronique sans comorbiditée et qu'il est plus judicieux d'en prescrire que de doubler la dose d'un hypnotique [7 ; 10]. On utilisait des antidépresseurs sédatifs comme la doxépine (QUITAXON®), la trazodone (TRAZOLAN®, plus utilisée en France), la miansérine (ATHYMIL®), l'amitriptyline (LAROXYL®). Les rares essais [7] réalisés étaient en faveur de l'efficacité des antidépresseurs sédatifs sur l'insomnie chronique sans dépression majeure, par exemple avec la trimipramine (SURMONTIL®).

- Les antidépresseurs n'entraînent pas de dépendance, ils n'aggravent jamais les apnées du sommeil, ils n'altèrent pas les performances s'ils ne sont pas trop sédatifs.

- **Ils traitent la cause de l'insomnie chez les patients subsyndromaux** [7]. Ce sont des patients qui n'atteignent pas les critères requis pour être étiquetés dépression majeure ou troubles anxieux.

- Les antidépresseurs sont utilisés avec succès dans le sevrage des hypnotiques [7 ; 24].

- Le mot antidépresseur a une connotation péjorative pour des patients insomniaques qui refusent souvent l'origine psychologique de leur trouble.

- L'action des antidépresseurs est toujours retardée, nécessitant plusieurs semaines pour améliorer le sommeil.

- **Les effets secondaires sont plus fréquents et plus graves qu'avec les BZD**, avec souvent des troubles sexuels et une augmentation du poids [7 ; 16].

- Il y a un risque létal en cas d'overdose avec les anciens antidépresseurs les plus sédatifs et une possibilité de syndrome de sevrage avec rebond d'anxiété, d'insomnie ou d'humeur dépressive si le traitement est arrêté brutalement.

- Choix de l'antidépresseur :

Les antidépresseurs tricycliques tendent à être abandonnés en raison de la plus grande fréquence de leurs effets secondaires en particulier anticholinergiques et de leur risque létal en cas de surdosage.

Le choix parmi les antidépresseurs récents se fait selon le principe de l'évaluation du bénéfice par rapport aux effets secondaires (figure 36).
Les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la paroxétine (DEROXAT®), le citalopram (SEROPRAM®), la sertraline (ZOLOFT®), la fluvoxamine (FLOXYFRAL®) peuvent facilement être utilisés chez l'insomniaque. La fluoxétine (PROZAC®) est trop éveillante pour cette population [7].

Antidépresseurs	Mécanisme d'action	Effets initiaux	Effets secondaires plus tardifs
Les tricycliques			
Doxépine (QUITAXON®) amitriptyline (LAROXYL®) trimipramine(SURMONTIL®)	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA		Prise de poids ++ Troubles sexuels
	Actions annexes : Antagoniste des récepteurs H_1	Sédation, somnolence	
	Antagoniste adrénergique α_1	Hypotension, vertiges	
	Anticholinergique M_1	Sécheresse buccale, vision floue, constipation, rétention urinaire, troubles de la mémoire, somnolence	
Amitriptyline, Doxépine	Antagoniste des récepteurs 5 HT_2	Hypnotique	Peu de troubles sexuels
Les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)			
Paroxétine (DEROXAT®) fluvoxamine (FLOXYFRAL®) citalopram (SEROPRAM®) sertraline (ZOLOFT®) fluoxétine (PROZAC®)	Inhibition de la recapture de la 5-HT	Stimulation excessive des sous-types de récepteurs 5 HT : crise d'angoisse chez l'anxieux, insomnie, nervosité, tremblement, bouffées de chaleur, exacerbation des myoclonies d'endormissement Troubles digestifs Nausées	Prise de poids par augmentation de la quantité ingérée Troubles sexuels
Paroxétine	Action annexe anticholinergique faible	Possibilité de constipation, dysurie, aggravation d'un glaucome	

Les IRSN (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)			
Venlafaxine (EFFEXOR®) milnacipram (IXEL®)	Inhibiteur de la recapture de la 5-HT (à faible dose), de la NA (à dose plus élevée), de la DA (à forte dose). Pas d'action antagoniste sur d'autres récepteurs Effet anticholinergique indirect par antagonisme de la NA sur l'Ach	Idem aux ISRS Augmentation de la pression artérielle à forte dose Troubles digestifs et vésicaux possibles, aggravation glaucome	Troubles sexuels avec la venlafaxine, non mentionnés avec le milnacipram Prise de poids très rare
Les NaSSA (noradrenergic and specific serotoninergic antidepressant)			
Miansérine (ATHYMIL®) Mirtazapine (NORSET®)	Antagoniste α_2 augmentant la transmission de 5-HT et de NA		
Miansérine (ATHYMIL®)	Actions annexes : antagoniste des récepteurs α_1 et aussi 5 HT_2A, 5 HT_2C, $5HT_3$ et H_1	Hypnotique Somnolence	Prise de poids +++ Pas ou peu de troubles sexuels
Mirtazapine (NORSET®)	Antagoniste 5 HT_2A, 5 HT_2C, $5HT_3$ et H_1	Hypnotique Somnolence	Idem que mirtazapine
Les SARI (serotonin antagonist / reuptake inhibitors)			
Trazodone(TRAZOLAN®) Néfazodone(SERZONE®)	Puissant blocage des récepteurs 5 HT_2A associé à un effet moins puissant d'inhibition de la recapture de la 5-HT		
Trazodone	Actions annexes : antagoniste H_1 et α_1	Hypnotique ++	Priapisme douloureux
Néfazodone	Faible inhibiteur de la recapture de la NA et faible antagoniste α_1	Hypnotique ++	Peu ou pas d'effet sexuel

Figure 36 : principaux antidépresseurs utilisés dans le traitement de l'insomnie

- Durée du traitement :

Aucune donnée n'est pour l'instant disponible concernant la durée du traitement par antidépresseur dans l'insomnie chronique, pas plus que pour l'efficacité à long terme [10 ; 24]. Mais dans la pratique, l'antidépresseur semble jouer un rôle de bouclier antistress permettant de prévenir une décompensation anxieuse ou dépressive chez les patients insomniaques, ils ont une plus forte vulnérabilité anxiodépressive que les bons dormeurs. Les insomniaques chroniques manquent de monoamines cérébrales et la prise d'un traitement antidépresseur à vie pourrait permettre de supplanter ce manque.

- Dose de l'antidépresseur :

Cette dose ne se base que sur la pratique clinique, aucun essai ne permettant d'évaluer ces pratiques.
Dans l'insomnie sans trouble anxieux ou dépressif patent, il est habituellement donné la moitié ou le quart de la dose classiquement antidépressive, soit 5 ou 10 mg de paroxétine [7]. Pour les antidépresseurs très sédatifs comme la miansérine ou l'amitriptylline, les doses utilisées sont encore plus faibles : un dixième à un quart de la dose antidépressive [7].

3.1.2 La phytothérapie

Plusieurs plantes bénéficient d'un jugement positif dans le traitement de certains états d'agitation nerveuse accompagnant l'insomnie grâce à leurs vertus (effectives et subjectives) sédatives, hypnotiques et relaxantes ce qui leur permet de faciliter l'endormissement [26]. La phytothérapie est intéressante du fait qu'elle n'entraîne que peu d'effets secondaires et qu'elle n'induit pas d'accoutumance.

L'afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a émis une liste officielle des 19 plantes pouvant être utilisées dans l'indication : « Traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

Parmi ces 19 plantes, 5 sont principalement utilisées :
L'aubépine, la mélisse, la passiflore, le tilleul et la valériane.

Ces plantes peuvent être utilisées seules ou en association sous forme de spécialités pharmaceutiques ce qui permet un dosage plus précis que les tisanes ou les décoctions.

Exemples de plantes [53] utilisées seules en gélule :

Elusane Aubépine® : contient 200 mg d'extrait d'aubépine
Arkogélule Mélisse® : contient 275 mg de mélisse poudre
Arkogélule Passiflore® : contient 300 mg d'extrait de passiflore
Arkogélule Tilleul® : contient 180 mg d'écorce de Tilleul
Elusane Valériane® : contient 200 mg d'extrait de valériane

Exemples de spécialités pharmaceutiques [53] :

Spasmine®	
Composition :	- Extrait de valériane : 120 mg - Aubépine poudre : 100 mg
Excipients à effet notoire :	- Lactose - Carboxymethylamidon sodique - Saccharose
Posologie dans troubles légers du sommeil :	- Adulte : 2 comprimés 1 à 2 fois par jour - Enfant à partir de 6 ans : 1 comprimé 1 à 2 fois par jour

Vagostabyl®	
Composition :	- Aubépine extrait hydroalcoolique sec : 50 mg - Mélisse extrait hydroalcoolique sec : 45 mg
Excipients à effet notoire :	- Lactose - Saccharose - Jaune orange S
Posologie dans troubles légers du sommeil :	- Adulte : 2 comprimés 2 fois par jour - Enfant de plus de 6 ans : 1 comprimé 1 à 2 fois par jour

Sympathyl®	
Composition :	- Eschscholtzia extrait aqueux sec : 20 mg - Aubépine extrait : 75 mg
Excipients à effet notoire :	- Carboxymethylamidon sodique (type A) - Macrogol 6000 - Azorubine
Posologie dans troubles légers du sommeil :	- Spécialité réservée à l'adulte - 2 comprimés 2 fois par jour

Euphytose®	
Composition :	- Aubépine extrait : 10 mg - Passiflore extrait : 40 mg - Valériane extrait : 50 mg - Ballote extrait : 10 mg
Excipients à effet notoire :	- Saccharose - Sodium benzoate - Parahydroxybenzoate méthyle - Parahydroxybenzoate propyle
Posologie dans troubles légers du sommeil :	- Adulte : 1 comprimé 2 fois par jour - Enfant de plus de 6 ans : 1 comprimé par jour

Attention : la ballote renferme des composés terpéniques proches de ceux qui sont responsables de l'hépatotoxicité des germandrées.

a) L'aubépine (*Crataegus monogyna*) :

Cet arbuste épineux fait partie de la famille des rosacées. Ces sommités fleuries contiennent des flavonoïdes (notamment l'hyperoside et la vitexine) [26] dont les propriétés oxydantes permettraient d'abaisser le taux de cholestérol. Elles possèdent aussi des propriétés cardiorégulatrices (améliorent les troubles du rythme cardiaque) et sédatives du système nerveux central.
L'aubépine est indiquée en traitement adjuvant dans la prévention des affections cardiaques et dans l'insomnie occasionnelle aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les formes habituelles d'administration en phytothérapie sont la poudre sèche (micronisée et de préférence cryobroyée) en gélules, et l'extrait sec (souvent sous forme de nébulisat) également en gélules. D'autres formes existent telles que les sachets-doses pour infusion, les extraits aqueux, le jus de plante ou les préparations magistrales.

b) La mélisse (*Melissa officinalis*) :

C'est une plante vivace de la famille des labiacées. Les feuilles jeunes et les sommités fleuries sont utilisées pour traiter les troubles digestifs mais surtout pour **soulager la nervosité, l'agitation, l'irritabilité et les troubles du sommeil.**
Le traitement consiste à masser doucement les tempes avec quelques gouttes d'huile essentielle (contient du citral qui est un mélange de géranial et de néral) [26] ou de mélanger quelques gouttes de cette huile avec un peu de savon liquide (pour augmenter sa dilution dans l'eau) et en verser dans un bain chaud.

c) La Passiflore (*Passiflora incarnata*) :

C'est une plante grimpante de la famille des passifloracées. Elle fut ramenée en Europe par les Jésuites espagnols au XVIIème siècle. C'est seulement dans la seconde moitié du XIXème siècle que l'on découvrit son action sédative. **Elle diminue l'excitabilité du système nerveux sans le déprimer et facilite l'apparition du sommeil.** La partie aérienne de la passiflore possède des flavonoïdes et des alcaloïdes à l'origine de son activité bénéfique sur les troubles du sommeil. Elle restaure progressivement chez les insomniaques un sommeil

réparateur de qualité. Elle supprime aussi l'anxiété, la nervosité et l'angoisse. La passiflore pourrait théoriquement augmenter l'effet des plantes calmantes et sédatives comme le houblon, la valériane, la camomille, la mélisse, le millepertuis. Il pourrait exister une synergie avec les effets des barbituriques, des sédatifs et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

d) Le tilleul (*Tilia sp*) :

Arbre caduc de la famille des tiliacées, on utilise son inflorescence et son écorce (l'aubier) pour ses **propriétés calmantes et reposantes qui facilitent le sommeil**. Il est aussi traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive. On retrouve des flavonoïdes (hétérosides du quercétol et du kaempférol) dans sa composition [26].
De nombreux anciens traités vantent l'action du tilleul sur l'épilepsie, la paralysie, les vertiges et les oedèmes. Son importance était telle qu'une ordonnance royale prescrivait de planter les routes de tilleul, on pensait que son ombre était capable de guérir.

e) La Valériane (*Valeriana officinalis*) :

Plante de la famille des valérianacées, on utilise ses parties souterraines (racines, rhizomes) pour lutter contre la nervosité et le stress. Dans le folklore allemand, le joueur de flûte attira les rats grâce à la valériane cachée dans ses poches. Au Moyen-Âge, ses indications thérapeutiques étaient si nombreuses que la valériane était surnommée « guérit tout ». En Allemagne, l'extrait de valériane constitue le principe actif d'une centaine de tranquillisants et de somnifères. **C'est la seule plante dont les effets ont été évalués par des recherches scientifiques** [24]. Selon ces recherches, **la valériane pourrait diminuer l'anxiété, l'agitation nerveuse**, diminuer la tension artérielle et ralentir le rythme cardiaque. Peu d'interactions ont été relevées, mais il semblerait que ses effets puissent s'additionner avec ceux des benzodiazépines, des barbituriques et de tous les hypnotiques.

3.1.3 L'homéopathie

L'homéopathie peut être utilisée dans les cas d'insomnies traduisant un dysfonctionnement neurovégétatif. L'insomnie chronique est cependant difficile à traiter par cette méthode.

Le traitement chez l'enfant et le nourrisson consiste en Cypripedium pubescens 7 CH à alterner avec Chamomilla 7CH [26].

Des modalités peuvent se présenter :

- Si l'enfant se réveille au moindre bruit, 3 granules au coucher de Sulfur 7 CH.
- S'il fait des cauchemars, 3 granules au coucher de Stramonium 7 CH.
- S'il crie la nuit mais est calme le jour , 3 granules au coucher de Jalapa 7 CH.
- S'il doit être bercé pour dormir, 3 granules au coucher de Chamomilla 7 CH.

Le traitement chez l'adulte consiste à prendre 5 granules, selon les cas :

- Insomnie après frayeur : Aconit 9 CH
- Agitation anxieuse : Arsenicum album 9 CH
- Par visions effrayantes : Belladona 7 CH
- Insomnie à la montagne : Coca 7 CH
- A la suite de veilles prolongées : Coculus indicus 7 CH
- Par abondance d'idées : Coffea 7 CH
- Après une mauvaise nouvelle : Gelsemium 15 CH
- Après une contrariété : Ignatia 9CH
- Après un surmenage intellectuel : Kalium phosphoricum 9 CH
- Après un excès d'alcool : Nux vomica 7 CH
- Par surmenage physique : Rhus toxicodendron 9 CH
- Par peur du noir : Stramonium 7 CH
- Par intolérance au bruit : Théridion 9 CH

Il existe aussi des spécialités pharmaceutiques [53] associant plusieurs souches homéopathiques, on parle alors de complexes. C'est le cas du sirop Quiétude® dont voici la composition :

Chamomilla vulgaris 9 CH, Gelsémium 9 CH, Hyoscyamus niger 9 CH, Kalium bromatum 9 CH, Passiflora incarnata 3 DH, Stramonium 9 CH.

Excipients : saccharose, acide benzoïque, caramel, eau, éthanol.

Excipient à effet notoire : le saccharose.

Ce produit est utilisé en cas de nervosité ou de troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 1 an à raison de une cuillère mesure matin et soir pendant maximum 10 jours.

Autre complexe homéopathique, le Sédatif PC® dont voici la composition :

Abrus precatorius 6 CH, Aconitum napellus 6 CH, Atropa belladonna 6 CH, Calendula officinalis 6 CH, Chelidonium majus 6 CH, Viburnum opulus 6 CH.

Il existe sous forme de comprimés ou de granules et comporte deux excipients à effet notoire : le lactose et le saccharose.

Sédatif PC est utilisé en cas d'irritabilité, de nervosité, de troubles du sommeil et autres troubles légers liés à l'anxiété et à l'émotivité à raison de 2 comprimés, ou 5 granules, 3 fois par jour.

3.1.4 La mélatonine

La mélatonine, ou 5-méthoxy-N-acétyltryptamine, est une neurohormone synthétisée et sécrétée uniquement pendant la période nocturne, principalement par la glande pinéale, à partir du tryptophane et de la sérotonine, sous l'action des enzymes NAT (N-acétyltransférase) et HIOMT (hydroxyindole-O-méthyltransférase) [37].
Découverte en 1917 par Mac Cord et Allan, la popularité de la mélatonine a connu un engouement fulgurant dans les années 1994 avec la publication aux Etats-Unis de deux ouvrages destinés au grand public attribuant à la mélatonine des propriétés miracles [21]. Rapidement désignée « fontaine de jouvence », la mélatonine était capable de traiter, selon ces ouvrages, tous les maux de notre siècle : vieillissement, cancer, stress, maladies cardio-vasculaires...

La chronobiologie a permis de mieux connaître l'implication de cette hormone dans l'organisme, de déterminer de façon scientifique son rôle dans la synchronisation de nos rythmes biologiques (vu dans le chapitre 1.5) et d'étudier l'influence des médicaments sur sa sécrétion. Ainsi les neuroleptiques (chlorpromazine LARGACTIL®), les psoralènes (utilisés en PUVAthérapie) ou les antidépresseurs tricycliques augmentent la sécrétion de mélatonine alors que les β-bloquants (propranolol AVLOCARDYL®, aténolol TENORMINE®) administrés en fin d'après-midi abolissent le rythme de mélatonine la nuit suivante [21].

La mélatonine exogène possède des propriétés chronobiotiques [21], c'est-à-dire qu'elle agit sur l'activité de l'horloge biologique et entraîne ou resynchronise les fonctions physiologiques rythmiques, comme le sommeil.

- **Effets de la mélatonine exogène sur le sommeil de l'homme** :

Voici les conclusions des nombreuses études [21 ; 22 ; 24] réalisées sur les effets éventuels de la mélatonine sur le sommeil :

- La mélatonine administrée la journée, quand le taux endogène est au plus bas, provoque une diminution statistiquement significative du temps de latence à l'endormissement, une augmentation subjective de la somnolence, de la fatigue et de la durée du sommeil ainsi qu'une diminution de la vigilance.

- L'efficacité de la mélatonine ne montre pas de différence significative entre les doses physiologiques (< 0,3 mg) et les doses pharmacologiques. **Un accroissement des doses de mélatonine administrées au-delà des taux physiologiques n'apporte aucune efficacité supplémentaire** et peut provoquer des troubles du rythme circadien.

- Il semblerait que l'administration diurne de mélatonine augmente légèrement la durée du stade 2 du sommeil lent et le sommeil paradoxal.

- L'administration nocturne de mélatonine chez l'adulte sain n'a pas ou très peu d'effets sur l'architecture du sommeil.

- **Mélatonine et insomnie** :

Les effets constatés sur l'endormissement chez des volontaires sains ont amené les chercheurs à tester la mélatonine sur des patients se plaignant d'insomnies. Mais **les preuves d'une relation directe entre mélatonine et insomnie sont encore divergentes**.
Voici ce qui se dégage des études [21] :

- Contrairement à son absence d'effet sur le sommeil des sujets sains lors d'une administration nocturne, la mélatonine améliore la qualité subjective du sommeil nocturne des insomniaques.

- Selon Brzezinski et coll. [21], la mélatonine présente une amélioration statistiquement significative versus placebo : le temps de latence (15-20 minutes) est diminué de 4 minutes, l'efficacité du sommeil (90-95 %) est amélioré de 2,2 %, la durée totale du sommeil est augmentée de 12,8 minutes.

- Chez des enfants insomniaques souffrant de troubles neurologiques, la mélatonine améliore la qualité et la durée du sommeil.

- Chez les personnes âgées atteintes de pathologies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) diminuant la sécrétion endogène de mélatonine, la prise de cette hormone pourrait être intéressante dans le traitement des troubles du sommeil.

- La mélatonine est efficace dans les troubles du sommeil liés au rythme circadien (retard de phase, jet lag, travail posté) et dans le sommeil des personnes non-voyantes [22 ; 24 ; 33].

- La mélatonine pourrait faciliter l'arrêt du traitement aux BZD en maintenant un sommeil de bonne qualité.

- En Europe, un agoniste des récepteurs de la mélatonine (le ramelteon) a fait l'objet en 2007 d'une demande d'autorisation de mise sur le marché [46].
  Son efficacité n'a été évaluée que versus placebo et il ressort de ces essais que chez des personnes se plaignant d'insomnie, le ramelteon n'a pas démontré d'efficacité tangible. De plus, son emploi est associé à des hyperprolactinémies et des effets cancérogènes ont été mis en évidence lors d'études animales [46].

La mélatonine n'agirait pas de la même façon que les hypnotiques classiques. Elle induirait le sommeil en neutralisant le processus de maintien de la vigilance diurne généré par le système circadien. Elle serait donc plus un inducteur de sommeil qu'un sédatif ou hypnotique [21].

De plus amples recherches sont cependant nécessaires pour pouvoir conclure au rôle de la mélatonine dans l'insomnie et ainsi préciser la dose efficace, le nombre et le moment de prise ainsi que les effets secondaires à court et long terme.
Ces informations sont indispensables pour une levée de l'interdiction de commercialisation de la mélatonine en France.

3.2 Les traitements non médicamenteux

3.2.1 Les règles d'hygiène

Le respect d'une bonne hygiène du sommeil est un préalable indispensable au retour d'un sommeil de qualité [7 ; 24 ; 26 ; 32 ; 33 ; 54]. **Que ce soit pour un traitement médicamenteux ou non, ces règles doivent êtres réunies avant toute autre initiative**. Elles sont la base d'une démarche d'éducation thérapeutique.
Néanmoins les règles d'hygiène que nous allons énumérer ne sont pas suffisantes pour traiter l'insomnie.

3.2.1.1 L'activité

- L'activité physique :

- Pratiquer une activité physique (sport, marche, ménage, balades à vélo, jardinage...) en fin d'après-midi plutôt qu'en soirée. L'exercice réduit alors la latence d'endormissement et accroît le sommeil lent profond réparateur.

- Une activité physique trop intense en soirée augmente la température corporelle, s'opposant ainsi à la survenue du sommeil.

- L'activité physique améliore la qualité de l'humeur en minimisant ses perturbations (anxiété, dépression). La qualité du sommeil en est renforcée.

- L'activité intellectuelle :

- Une activité intellectuelle intense trop tardive peut nuire à l'endormissement. Cette activité stimule les circuits d'éveil, inhibant ainsi les circuits du sommeil.

- Eviter de ressasser les problèmes de la journée avant de s'endormir (source de stress et d'anxiété).

- Ne pas passer trop de temps devant la télévision sous peine d'accumuler une dette de sommeil difficilement rattrapable. Un dormeur moyen qui a besoin de 8 heures de sommeil par jour devrait éteindre la télévision au plus tard vers 22 h 30 pour se lever à 7 heures.

- Eviter les programmes TV « stimulants » (films d'angoisse, match sportif, débat politique...) générant une nervosité qu'il faudra désamorcer avant de pouvoir s'endormir.

- Eviter les jeux qui nécessitent de gros efforts de concentration, de réflexion, de mémoire tels que les jeux de cartes collectifs (poker, tarot, bridge...), les jeux de société (les échecs, le trivial poursuit...) ou les jeux vidéos.

- Privilégier les programmes TV « relaxants » (films comiques, émissions douces).

- Favoriser les activités relaxantes telles que la lecture ou la musique douce.

3.2.1.2 L'alimentation

- Le repas du soir ne doit pas être trop copieux. En effet, les protéines augmentent la température corporelle et ont un effet stimulant. Leur digestion va donc à l'encontre du processus d'endormissement.

- Les repas doivent être pris à heure fixe, cela participe à la synchronisation de l'horloge biologique.

- Eviter la consommation de substances stimulantes telles que la nicotine, l'alcool (il favorise l'endormissement mais modifie la structure du sommeil et entraîne des réveils nocturnes), la vitamine C ou la caféine (figure 37).

Type de boisson	Contenu en caféine par tasse de 150 ml
Café moulu	90 mg
Café instantané	63 mg
Café décaféiné	3 mg
Thé en sachet	42 mg
Thé instantané soluble	32 mg
Cola	16 mg
Energy drinks	48 mg

Figure 37 : quantité de caféine habituellement contenue dans ces boissons

En fonction du sexe, de l'exercice physique, de l'alimentation associée, la caféine commence à faire effet entre 15 min et 1 heure après l'absorption et ceci pendant 5 à 6 heures. Plus on prend de caféine dans la journée, plus il en reste dans la soirée au coucher. Elle retarde l'endormissement, allonge la durée du stade 2 du sommeil au détriment des stades réparateurs 3 et 4.

- Privilégier les tisanes car dépourvues de théine. De plus certaines facilitent le sommeil. Attention toutefois à ce que l'apport hydrique ne soit pas trop important (peut être responsable de réveils intempestifs).

3.2.1.3 L'environnement de la chambre à coucher

- C'est une pièce qui doit être bien aérée et dont l'usage doit être réservé au sommeil et à l'activité sexuelle.

- Eviter d'y regarder la télévision, d'y manger, d'y lire ou d'y travailler car ce sont des stimuli qui associeraient la chambre à coucher à d'autres choses qu'au sommeil.

- **La luminosité :**

- Il est recommandé de baisser les éclairages au cours de la soirée, de ne pas s'exposer à des lumières trop fortes (en particulier l'été où il est déconseillé de se mettre au soleil après 20 heures) et d'éteindre la lumière au moment de ce coucher.

- Favoriser au maximum l'obscurité dans la chambre en fermant les volets et les stores. Ces précautions sont particulièrement importantes chez ceux qui sont réveillés trop tôt le matin, notamment au printemps et en été où les jours sont plus longs.

- Eviter les appareils électriques (chaîne hi-fi, radio-réveil) avec affichage phosphorescent permanent de l'heure. Ils constituent des sources de lumière parasite. Particulièrement chez les personnes insomniaques qui voient défiler les heures et passent leur nuit à calculer le temps qui leur reste à dormir.

- Exception de cette recherche du noir absolu dans la chambre : les personnes sujettes aux réveils nocturnes pour qui une petite veilleuse aide à combattre l'anxiété et à éviter les chutes.

- **Le bruit :**

- Le bruit peut perturber l'endormissement et même réveiller le dormeur. Son action varie en fonction de l'âge, du sexe, du profil psychologique, du stade du sommeil et bien sûr des caractéristiques du bruit lui-même. Passé 30 ans, les femmes sont plus sensibles au bruit que les hommes et les personnes âgées le sont plus que les adolescents.

- L'OMS préconise que les bruits de l'environnement dans la chambre ne dépassent pas 45 dB.

- Il est donc recommandé d'isoler la chambre des sources de bruits extérieurs (circulation, travaux, voie ferrée...) et intérieurs (ronflements, télévision, voisins...).

- **Température et hygrométrie :**

- Il est conseillé de maintenir une température ambiante dans la chambre d'environ 18 à 20 °C de manière à faciliter l'endormissement.

- Un bain chaud pris le soir peut aider à se détendre et favoriser le sommeil mais peut aussi avoir l'effet inverse en effaçant la fatigue et en augmentant la température corporelle.

3.2.1.4 Régularité des horaires

- Instaurer une régularité dans la manière d'aller dormir comme se mettre en pyjama, se laver les dents, lire... Ces rituels permettent à notre inconscient de se préparer au sommeil.

- Se coucher et se lever toujours à la même heure et ce même le week-end, de façon à synchroniser notre horloge biologique.

- Eviter les siestes de longues durées (temps idéal : de 10 à 20 min) ou trop tardives, elles décalent d'autant l'heure de survenue du sommeil le soir.

3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Ces techniques sont en plein développement et donnent de bons résultats dans les deux tiers des cas [56]. **Elles exigent une motivation et une coopération du patient à l'inverse de la passivité induite par la solution médicamenteuse** [7 ; 17 ; 56]. La justification théorique repose sur les mécanismes de l'insomnie psychophysiologique, où il existe un véritable conditionnement négatif à l'insomnie. Le déclenchement des mécanismes du sommeil est lié à un comportement particulier au moment du coucher. Chez l'insomniaque, ce mécanisme est perturbé. Les différentes techniques de la TCC permettent de rétablir des signaux cohérents.

3.2.2.1 Définition

Les thérapies comportementales et cognitives représentent l'application de principes issus de la psychologie scientifique (analyse du psychisme via des techniques scientifiques) à la pratique clinique [17].

Ces thérapies ont été fondées dans un premier temps sur les théories comportementales de l'apprentissage : le conditionnement classique, le conditionnement opérant, l'habituation et la sensibilisation [17]. Puis elles se sont enrichies des théories cognitives du fonctionnement psychologique.

Actuellement les thérapeutes combinent les approches comportementales et cognitives, on parle alors de thérapies cognitivo-comportementales (TCC).
Ces thérapies s'attaquent à la pathologie du patient et ne traitent pas l'origine des troubles.

3.2.2.2 Historique

Les TCC se sont développées progressivement en France depuis les années 1970, mais les premiers travaux dans les pays anglo-saxons remontent à la fin des années 1950. Nous allons brièvement nous intéresser aux théories servant de base aux TCC.

3.2.2.2.1 La thérapie comportementale

Les bases de la thérapie comportementale sont les théories de l'apprentissage représentées par les conditionnements [17].

- Le conditionnement classique :

Il a été mis en évidence par Pavlov en 1926. Ce conditionnement a pour effet de mettre en place les réponses du système nerveux végétatif [17]. Il consiste à associer un stimulus neutre (une sonnerie) en le présentant un quart de seconde avant un stimulus inconditionnel (la nourriture) pour que se déclenche une réponse (la salivation). A lui seul le stimulus neutre déclenchera par la suite la réponse.

L'ensemble des réponses émotionnelles physiques (dans l'exemple la salivation) relève de ce conditionnement par lequel un stimulus neutre (un lieu, une image, un son, une date, un mot) est associé automatiquement à des manifestations émotionnelles.

- Le conditionnement opérant :

Décrit dès la fin des années 1930 par Skinner, ce conditionnement décrit le développement et le maintien des réponses motrices et verbales [17]. C'est une extension de la théorie darwinienne de la sélection naturelle. L'organisme opère sur l'environnement et les conséquences de son action le conduisent à modifier son comportement.

Les actions sont renforcées par leurs conséquences. Une action ayant des conséquences positives va tendre à se répéter, c'est le renforcement positif. Inversement, devant les conséquences négatives d'une action, l'organisme aura tendance à émettre des comportements d'évitement ou d'échappement à la situation

susceptible de provoquer des désagréments, c'est le renforcement négatif. L'absence de conséquences négatives ou positives à une action entraînera progressivement la disparition de cette action du fait de l'absence de tout renforcement : c'est l'extinction.

De l'utilisation de ce conditionnement découle deux grands principes pratiques [17] :

- Le principe de segmentation de la difficulté qui consiste par exemple à classer de 0 à 100 les étapes d'affrontement d'une situation en fonction de l'anxiété ressentie à chaque étape.

- Le façonnement progressif (ou *shaping*) avec renforcement positif des comportements qui, s'approchant progressivement du but recherché, évite le découragement aussi bien des patients que des thérapeutes. Le renforcement positif est présenté par le thérapeute sous forme d'approbation.

    - Habituation et sensibilisation :

L'habituation est un processus physiologique très général, une forme élémentaire et primitive d'apprentissage.
Chez l'homme souffrant de réponses émotionnelles excessives, l'habituation consiste à présenter de façon prolongée (environ 45 min) et répétée des stimuli. Cela aboutit à la diminution de la force des réponses inconditionnelles contrôlées par le tronc cérébral et le complexe amygdalien [17].
En revanche, la présentation brève des stimuli évocateurs d'obsessions et de compulsions ou de phobies ne fait qu'accroître l'intensité des réponses motrices, cognitives et végétatives futures. Il s'agit du phénomène inverse de l'habituation : la sensibilisation.

Les thérapies comportementales se fondent sur la notion qu'un certain nombre de comportements, en particulier les comportements d'évitement, résultent d'un conditionnement par association de stimuli [17]. Dans un premier temps, un conditionnement classique des réponses émotionnelles fixe un modèle (pattern) émotionnel dans la mémoire.

Puis dans un deuxième temps, l'évitement comportemental fixe sur un mode opérant les réponses motrices. Les deux facteurs, conditionnement classique et conditionnement opérant, participent au maintien du trouble, ce qui fait que les TCC vont agir à ces deux niveaux d'apprentissage : réduire le trouble et encourager les comportements actifs d'affrontement [17 ; 56].

3.2.2.2.2 La thérapie cognitive

L'apparition des thérapies cognitives en 1959 est l'œuvre du psychiatre américain Aaron T Beck [56]. Ces thérapies sont fondées sur la notion de schémas cognitifs [17]. On peut définir un schéma cognitif comme une structure imprimée par l'expérience sur l'organisme. Stockés dans la mémoire à long terme (mémoire sémantique), les schémas cognitifs sélectionnent et traitent l'information de manière inconsciente.

La psychologie cognitive décrit les relations entre conscient et inconscient en distinguant deux types de processus cognitifs : automatiques et contrôlés [17].

- Les processus cognitifs automatiques sont inconscients, rapides, sans effort, ne requièrent que peu ou pas d'attention et sont difficiles à modifier. Ils correspondent aux schémas cognitifs et aboutissent aux pensées automatiques.
- Les processus cognitifs contrôlés sont conscients, lents, requièrent à la fois effort et attention et sont faciles à modifier. Ils correspondent à la pensée logique.

Les thérapies cognitives favorisent les processus contrôlés par rapport aux processus automatiques [17]. **Elles agissent sur les pensées du patient pour modifier une distorsion cognitive** et sont un complément nécessaire à l'approche comportementaliste pure en mettant l'accent sur l'importance des schémas inconscients de pensée chez l'être humain et la manière dont les schémas dysfonctionnels peuvent générer et/ou entretenir divers troubles.

3.2.2.2.3 Modes d'actions supposés des TCC

Récemment les travaux de Le Doux [17] ont permis une avancée significative de la biologie des comportements et de leurs relations avec les facteurs cognitifs. La conscience joue peu de rôle dans ce type d'apprentissage, qui a lieu dans deux structures neurologiques qui appartiennent à des structures primitives du cerveau : le thalamus et l'amygdale.

L'apprentissage de la peur et des réactions anxieuses a lieu dans le thalamus et l'amygdale, selon une voie qui court-circuite le cortex préfrontal [17]. Cette voie est utilisée quand il s'agit de réponses de survie immédiates : fuir, affronter et combattre, ou s'immobiliser. Mais à cette voie courte se superpose une voie longue, qui va permettre un traitement conscient et plus lent de l'information. Cette voie fait relais dans les aires préfrontales qui font partie du néocortex [17].

Une atteinte du cortex préfrontal empêche la décroissance des réponses de peur et d'anxiété par l'exposition répétée aux situations provocatrices d'anxiété. Ce qui signifie que la conscience joue sans doute un rôle dans les processus d'habituation.

Il est vraisemblable que les personnes qui présentent des perturbations émotionnelles importantes utilisent essentiellement la voie courte, automatique et inconsciente : ce qui expliquerait des réactions de colère, de violence ou de peur disproportionnées par rapport à la situation qui provoque l'émotion.

La figure 38 représente les voies longues et courtes du traitement de l'information émotionnelle selon Le Doux. Elle positionne aussi les possibles actions de la thérapie comportementale sur la voie courte, émotionnelle, et de la thérapie cognitive sur la voie longue, plus rationnelle. Un tel schéma plaide pour une **thérapie cognitivo-comportementale agissant à la fois sur les émotions, les comportements et les cognitions.**

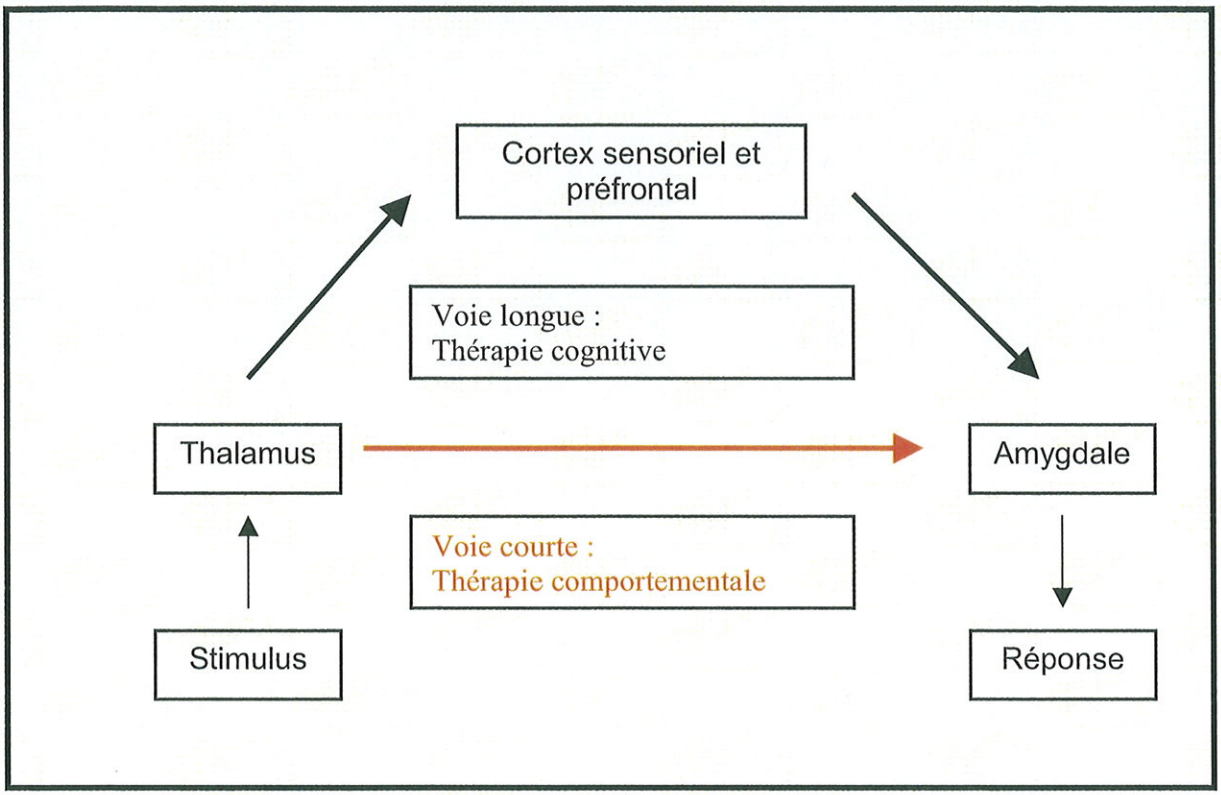

Figure 38 : voies du traitement de l'information émotionnelle

3.2.2.3 Déroulement d'une TCC

Les TCC sont des "thérapies actives". Le psychothérapeute ne se contente pas d'écouter le patient, mais échange avec lui, le renseigne, l'informe, lui propose des techniques. La thérapie peut être individuelle ou en groupe [17 ; 24].

Dans le traitement de l'insomnie, la TCC vise à amener les patients à repérer leurs croyances erronées sur l'insomnie, à envisager d'autres comportements et à changer les attitudes qui nuisent au sommeil. Il est important d'écouter le patient et de ne pas nier ces troubles du sommeil et ces répercutions, mais il faut les ramener à une perspective plus juste permettant de briser le cercle vicieux de l'insomnie.

Déroulement des séances :

Les séances sont hebdomadaires et d'une durée variant de 30 à 60 minutes. La durée totale du traitement est de 6 semaines (reconductible si besoin) [17 ; 24 ; 56].
Avant la mise en place du traitement à proprement parlé, il faut faire une évaluation du patient : c'est l'analyse fonctionnelle [17].
Cette évaluation est :

- Qualitative : il s'agit d'étudier quel est le problème que l'on souhaite résoudre, de préciser ce problème, d'en comprendre le contexte et l'histoire.

- Quantitative : on s'appuie sur des auto-enregistrements d'actimétrie, des échelles d'auto-évaluation (agenda du sommeil...).

Une fois cette évaluation faite, un objectif sera mis en place.
Durant tout le traitement, il sera demandé au patient de tenir à jour son agenda de sommeil [24 ; 56]. Il permettra au patient et au thérapeute d'évaluer l'efficacité et la progression du traitement.

- Séance 1 :

Au cours de la première séance, le traitement consiste à donner des renseignements au patient sur le sommeil et l'insomnie. La restriction du temps passé au lit (voir paragraphe suivant) peut être appliquée dès cette séance. L'accent est alors mis sur le changement des mauvaises habitudes de sommeil. Insister sur les changements comportementaux en début de traitement permet de régulariser l'horaire de sommeil et le cycle veille/sommeil. De plus, l'obtention de résultats rapides par cette approche permet d'ébranler les croyances avant de commencer la thérapie cognitive, facilitant ainsi le travail cognitif [24 ; 56].

- Séance 2 :

Au cours de la deuxième séance, la composante comportementale est approfondie à l'aide du contrôle par le stimulus (voir paragraphe suivant). L'importance donnée au changement des mauvaises habitudes est maintenue par la suite tout au long du traitement [24 ; 56].

- Séances 3 et 4 :

La composante cognitive est présentée à la troisième séance et vise à modifier les croyances et attitudes nuisibles au sommeil. Il est nécessaire de mettre l'accent, durant ces rencontres, sur les croyances axées sur le sommeil [24 ; 56].

- Séance 5 :

La composante éducationnelle visant à promouvoir une bonne hygiène du sommeil est traitée à la cinquième séance. L'hygiène du sommeil est abordée plus tard dans le traitement car il est reconnu qu'il faut de cinq à six semaines pour que le changement des habitudes du sommeil et des croyances s'ancre dans le fonctionnement quotidien et vienne consolider le sommeil [24 ; 56].

- Séance 6 :

Des stratégies préventives de maintien des acquis sont prévues pour faire face aux mauvaises nuits de sommeil éventuelles. Ces stratégies sont fondées sur les éléments de traitement utilisés au cours des séances précédentes. A cette étape, l'intervenant peut demander au patient d'imaginer le retour de nuits d'insomnie afin de vérifier s'il sera capable de gérer la situation [24 ; 56].

3.2.2.4 Techniques utilisées en TCC

Voici les principales techniques pouvant être utilisées, seules ou associées, lors d'une TCC.

3.2.2.4.1 La restriction du sommeil

La restriction du sommeil consiste à **limiter le nombre d'heures passées au lit au nombre d'heures de sommeil estimé** [5 ; 17 ; 39 ; 44 ; 45 ; 50 ; 54 ; 56]. Étirer son temps au lit pour tenter de récupérer est une des stratégies les plus universelles pour faire face à l'insomnie occasionnelle. À long terme, cette stratégie conduit à un sommeil plus fragmenté et maintient les problèmes d'insomnie.

Le but principal de la restriction du sommeil est de causer un léger état de privation de sommeil afin d'amener le patient à ressentir de la somnolence à l'heure du coucher. Cela facilite l'endormissement le soir, améliore la continuité du sommeil et prédispose à un sommeil plus profond. A court terme, le temps de sommeil n'est pas augmenté, mais l'efficacité et la qualité le sont [7 ; 33 ; 56].

Au début du traitement, un effet secondaire possible de la restriction du sommeil est la somnolence durant la journée. Ce problème est normal et peut durer de trois à quatre semaines [56]. Un agenda quotidien du sommeil (figure 39) ainsi que des règles d'utilisation sont essentiels à la bonne utilisation de la restriction du sommeil.

- L'agenda du sommeil :

Exemple

Le matin, je complète ma nuit de	Mardi 25/03	
1. Hier, j'ai fait la sieste entre _____ et _____. (Notez l'heure de toutes les siestes.)	13 h 50 à 14 h 30	
2. Hier, j'ai pris _____ mg de _____ (précisez le médicament) et/ou _____ oz d'alcool pour dormir.	7,5 mg (Imovane®) —	
3. Je me suis couché à _____ h. J'ai éteint les lumières à _____ h.	22 h 45 23 h 15	← Heure du coucher
4. Après avoir éteint les lumières, je me suis endormi en _____ minutes.	40 min	← Latence d'endormissement
5. Mon sommeil a été interrompu _____ fois. (Spécifiez le nombre de fois.)	3	← Éveils durant la nuit
6. Mon sommeil a été interrompu _____ minutes. (Spécifiez la durée en minute de chaque période d'éveil.)	10 min 5 min 45 min	←
7. Cette nuit, je me suis levé _____ fois. (Indiquez le nombre de fois où vous avez quitté le lit.)	3	← Éveil le matin
8. Ce matin, je me suis réveillé à _____ h. (Notez l'heure du dernier réveil.)	6 h 15	←
9. Ce matin, je me suis levé à _____ h. (Spécifiez l'heure.)	6 h 45	← Heure du lever

Figure 39 : agenda du sommeil

A l'aide de l'agenda du sommeil (figure 39), le patient calcule la moyenne du temps total de sommeil des deux semaines ayant précédé le début du traitement ou de la première semaine de traitement si celui-ci est déjà commencé de la façon suivante [56] :

- **Temps au lit** : Temps entre l'heure du coucher et l'heure du lever.
Dans l'exemple : entre 23 h 15 et 6 h 45, il y a 450 minutes.

- **Temps total d'éveil** : Latence de sommeil (question 4 du tableau) + Total du temps d'éveil durant la nuit (question 6) + Temps d'éveil le matin (question 9 - question 8)
Dans l'exemple : 40 + 60 + 30 = 130 min.

- **Temps total de sommeil** : Temps au lit – Temps total d'éveil
Dans l'exemple : 450 – 130 = 320 min

- **Efficacité du sommeil** (ES): Temps total de sommeil / Temps au lit X 100
Dans l'exemple : 320/450 x 100 = 71,1 %

- Règles d'utilisation de la restriction du sommeil :

- Choisir avec le patient une heure de coucher et de lever équivalant à la durée totale de sommeil calculée précédemment [5 ; 39 ; 56]. Cette étape permet d'établir une fenêtre de sommeil, c'est-à-dire une période pendant laquelle le patient peut être au lit pour dormir. Cette fenêtre doit être la même tous les jours (y compris en fin de semaine).

- Si le patient prend un médicament à ½ vie courte en même temps, ne pas utiliser de fenêtre de sommeil inférieure à cinq heures et demie [56]. S'il ressent une somnolence importante au lever, lui offrir alors d'augmenter lui-même sa fenêtre de sommeil de 20 à 30 minutes durant la semaine et de conserver cette nouvelle fenêtre.

- Le choix de l'heure de coucher et de lever se fait en fonction de l'horaire de vie du patient et de son type d'insomnie. Par exemple repousser l'heure du coucher chez une personne qui souffre d'éveil tôt le matin.

- Ne pas sélectionner de fenêtre de sommeil inférieure à cinq heures, ni d'heure de coucher dépassant 2 h du matin, ni d'heure de lever précédant 5 h 30 du matin [5 ; 33 ; 56].

- Expliquer qu'il s'agit d'une période pendant laquelle le patient a le droit de dormir et qu'elle sera modifiée chaque semaine. Les siestes sont interdites.

- A chaque séance, il est nécessaire de réajuster la fenêtre de sommeil à l'aide du temps total de sommeil et de l'ES (efficacité du sommeil) à l'aide des consignes suivantes [56] :
Si ES < 80 % : diminuer le temps passé au lit de 15 à 30 minutes (pour qu'il corresponde au temps de sommeil calculé).

Si 80 % < ES < 85 % : ne pas changer le temps passé au lit .

Si ES > 85 % augmenter le temps passé au lit de 15 à 30 minutes.

Le patient peut avoir diverses interrogations concernant la restriction de son sommeil :

- «Je ne serai jamais capable de respecter cette fenêtre de sommeil !»

Plusieurs personnes sont ahuries devant l'ampleur du changement de leur horaire de sommeil. Certaines peuvent passer de neuf heures au lit à seulement cinq. Elles ont alors peur d'avoir de la difficulté à rester éveillées jusqu'à l'heure prescrite ou encore à se lever si tôt. Elles devront effectivement endurer et combattre la somnolence jusqu'au coucher ou se réveiller alors que le sommeil venait tout juste de les gagner.

Il est crucial à ce moment d'encourager le patient à respecter son horaire le plus rigoureusement possible. Un manque de constance dès la première semaine peut entraîner une fatigue plus prononcée dans les premières semaines et un découragement envers les méthodes comportementales, ce qui contribuera à diminuer l'efficacité du traitement.

- «Suis-je obligé de suivre cet horaire toute ma vie ?»

Cette question survient fréquemment vers la troisième séance quand le patient commence à réaliser que cet horaire est utilisé et revu chaque semaine. Le patient éprouvant un début de fatigue n'est pas prêt à discuter de ce point. Ainsi, il est important de reporter la discussion à la 5ème ou 6ème séance.

Vers la sixième séance, le patient est habituellement plus reposé et prêt à entendre que l'acquisition de nouvelles habitudes de sommeil signifie par définition une nouvelle façon de vivre. Bien que le patient puisse, après le traitement, être moins strict dans l'application de ces habitudes, il est important qu'il les conserve car il reste vulnérable à l'insomnie.

3.2.2.4.2 Le contrôle du stimulus

Les habitudes de sommeil, ou la routine établie avant le coucher (faire sa toilette, verrouiller les portes de la maison, mettre son pyjama...) sont autant d'indices temporels et environnementaux de la venue du sommeil.
Cependant, avec l'apparition de troubles du sommeil, les habitudes deviennent synonymes d'appréhension, d'inquiétudes et d'insomnie. La chambre à coucher devient alors synonyme d'éveil et non plus de sommeil [5 ; 17 ; 39 ; 44 ; 45 ; 50 ; 54 ; 56].

Les mauvaises habitudes acquises en réaction à l'insomnie (sieste, hypnotique, allongement du temps passé au lit...) peuvent être efficaces à court terme pour récupérer quelques nuits d'insomnie, mais à long terme elles transforment les difficultés occasionnelles en problèmes chroniques.
En modifiant les comportements acquis, les objectifs du contrôle par le stimulus sont :

- **Permettre au sommeil de survenir lorsqu'il est désiré.**

- **Renforcer l'association entre le sommeil et les indices temporels et contextuels.**

- **Diminuer la fragmentation du sommeil et favoriser le sommeil lent profond.**

Pour ce faire, voici les consignes à respecter [7 ; 24 ; 33 ; 54 ; 56] :

- Prévoir une heure avant le coucher pour se détendre et se relaxer.

- Aller au lit uniquement lorsque la somnolence se fait sentir.

- Si l'endormissement ou le ré-endormissement ne survient pas au bout de 20 à 30 minutes, se lever et passer dans une autre pièce pour s'occuper avec des activités peu stimulantes, attendre que le besoin de sommeil se fasse de nouveau sentir pour retourner se coucher.

- Répétez cette procédure à chaque éveil.

- Se lever à la même heure chaque matin, même la fin de semaine (peu importe le nombre d'heures passées à dormir).

- Réserver le lit et la chambre à coucher uniquement au sommeil et aux activités sexuelles.

- Si une sieste est nécessaire la journée, elle doit durer moins d'une heure et avoir lieu avant 15 h.

Là encore le patient peut avoir diverses interrogations concernant le contrôle du stimulus :

- «J'ai déjà essayé, mais ça n'a pas marché...»

Plusieurs personnes ont déjà appliqué au moins une procédure comportementale et disent ne pas avoir connu d'amélioration. Bien souvent, les procédures ont été suivies inégalement tandis que le travail sur les croyances a été mis de côté.
Pour que le traitement soit efficace, il est essentiel d'instaurer les procédures en même temps et de les maintenir rigoureusement et suffisamment longtemps.
Le patient et le thérapeute ne doivent pas sélectionner de procédures de façon intermittente. Ils doivent les utiliser en totalité et de façon prolongée pour qu'elles soient efficaces.

- «J'ai peur de réveiller mon conjoint (ou mes enfants) si je me lève.»

Cette croyance est fort répandue et bien souvent erronée. Habituellement, le conjoint ou la conjointe n'a aucune connaissance de l'éveil. S'il lui arrive de se réveiller, il est possible également qu'il ne s'en rappelle pas. Il est alors important d'en discuter avec lui le lendemain matin et de vérifier non seulement s'il a eu connaissance de l'éveil, mais également si son sommeil de la nuit entière en a été dérangé.

3.2.2.4.3 Les thérapies cognitives

Une personne qui souffre d'insomnie utilise ses croyances erronées comme filtre pour interpréter ses difficultés de sommeil. Elle nourrit ainsi des attentes irréalistes, de fausses attributions et de mauvaises conceptions des causes de son insomnie. Elle essaie alors de dormir à tout prix, blâme l'insomnie pour tous ses maux et modifie également son attitude envers le sommeil et le manque de sommeil.

Les techniques de thérapie cognitive vont, par restructuration cognitive, **s'intéresser d'une part à la gestion des pensées s'opposant directement au sommeil et d'autre part à changer l'état cognitif dysfonctionnel chronique** [5 ; 17 ; 39 ; 44 ; 45 ; 50 ; 56].

Le tableau ci-dessous (figure 40) regroupe les attitudes correctes à adopter vis-à-vis du sommeil (en gras) ainsi que des suggestions (colonne de droite) amenant le patient à réaliser le caractère erroné de ses croyances (colonne de gauche).

Garder des attentes réalistes concernant le sommeil :	
«Je dois dormir huit heures par nuit.» *«Parce que mon conjoint s'endort en quelques minutes, je devrais pouvoir en faire autant.»*	Ces attentes sont-elles réalistes ? Est-ce que tout le monde a la même grandeur et le même poids ? Les différences individuelles se retrouvent également sur le plan de l'endormissement, du sommeil et de la quantité de sommeil dont nous avons besoin. Par conséquent, il n'y a aucune norme de sommeil.
Éviter de blâmer l'insomnie pour tous vos malheurs :	
«Quand je ne dors pas suffisamment, je dois rattraper le sommeil perdu en dormant plus longtemps le matin ou en faisant une sieste.» *«Si je passe plus de temps au lit, j'obtiendrai éventuellement tout le repos dont j'ai vraiment besoin.»*	Ces conceptions sont-elles valides ? Dormir trop longtemps le matin et faire des siestes augmentent le risque de faire de l'insomnie la nuit suivante. Les expériences sur la privation de sommeil démontrent que les gens ont uniquement besoin de récupérer environ le tiers du sommeil perdu.
Ne pas dramatiser après une mauvaise nuit de sommeil :	
«Après une mauvaise nuit de sommeil, je sais que je ne serai pas capable de fonctionner.» *«Quand je suis irritable, anxieux ou déprimé durant la journée, c'est parce que j'ai mal dormi la nuit précédente.»*	Ces conséquences sont-elles exagérées ? Les conséquences négatives d'une mauvaise nuit sont-elles toujours vécues avec la même intensité ? Si c'était vrai, quelqu'un ayant moins dormi en raison d'une bonne nouvelle devrait être dans le même état le lendemain et être aussi inquiet. Si l'irritabilité et la déprime ne sont le résultat que du manque de sommeil, cela signifie que les gens qui dorment bien ne sont jamais irrités ni déprimés. Est-ce vrai ?
Apprendre à tolérer l'insomnie :	
«L'insomnie détruit ma vie.»	Ne pas se punir de son manque de sommeil en s'empêchant de faire des activités plaisantes.

Ne jamais essayer de dormir :	
«J'ai perdu la maîtrise de mon sommeil.» *«Je n'arrive plus à gérer mon sommeil.»*	Ces croyances sont-elles valides ? Est-il possible de tout maîtriser ? Si une personne essaie de tout maîtriser, son anxiété de performance augmentera et nuira à son sommeil. Il est plus facile de combattre le sommeil que d'essayer de s'endormir.
Réviser les mauvaises conceptions des causes de l'insomnie :	
«Mon insomnie est le résultat d'un dérèglement hormonal ou de la vieillesse.»	Est-il vrai que je ne peux rien faire pour combattre l'insomnie ? Attribuer l'insomnie seulement à une cause externe nous rend impuissant et victime de l'insomnie. Peu importe ce qui crée l'insomnie, ce qui la maintient peut être modifié.

Figure 40 : principales croyances et attitudes concernant le sommeil

Nous allons voir les principales techniques utilisées dans le cadre d'une thérapie cognitive.

3.2.2.4.3.1 Les techniques de relaxation

Le but de la relaxation est d'apprendre au patient à se détendre physiquement et psychiquement de façon à éliminer les pensées négatives. Pour réaliser une séance de relaxation, le sujet doit être dans une position de base stable, dans une pièce calme et tempérée [5 ; 26 ; 44 ; 46 ; 50].

- Le training autogène de Schultz (TAS).

C'est une technique d'autohypnose dont le but est de provoquer une déconnexion générale de l'organisme [26].
Le TAS ou « entraînement par soi-même » a été mis au point au début du siècle par le médecin psychotérapeute allemand Johannes Heinrich Schultz.

Cette technique comporte 6 étapes qui seront toujours réalisées dans le même ordre au cours de séances de 10 à 15 minutes pratiquées tous les jours.

Ces 6 étapes sont [26] :

- L'expérience de la pesanteur qui correspond à la relaxation musculaire. Le patient se concentre, en se le répétant 5 à 6 fois, sur le fait que ses membres sont lourds.

- L'expérience de la chaleur qui correspond à la relaxation vasculaire. Le patient se convainc que ses membres sont « chauds ».

- L'expérience de contrôle du rythme cardiaque. Le patient se concentre sur ses propres battements cardiaques, en se répétant que son cœur bat fort et calmement.

- L'expérience de contrôle de la respiration. Le patient se concentre sur son rythme respiratoire, sans le modifier, en imaginant les flux aériens inspiratoires et expiratoires.

- L'expérience de la chaleur abdominale. Le patient imagine que son plexus solaire irradie de la chaleur.

- L'expérience de la fraîcheur du front.

Le TAS se termine toujours par la « reprise » qui consiste à étirer les bras et les jambes en serrant les poings avec deux ou trois respirations profondes avant d'ouvrir les yeux.

- Le Biofeedback.

Le stress affecte le corps. Ses effets, autant physiques que psychologiques, sont la source de plusieurs affections. Le biofeedback est né du principe que lorsqu'on est en situation de stress, le corps émet certains signaux que l'on peut apprendre à détecter et à influencer afin d'en réduire les effets [5 ; 26 ; 39 ; 44 ; 45 ; 50 ; 54].

Cette technique permet à une personne de visualiser les tensions présentes dans son corps à l'aide d'appareils électroniques auxquels elle est reliée. Selon la condition que l'on veut traiter, on peut ainsi mesurer la chaleur de la peau (biofeedback thermique), la tension musculaire (biofeedback électromyographique) ou la tension artérielle (biofeedback vasomoteur). Ces mesures sont traduites sous forme visible (ondes, signal lumineux ou sonore).

On peut alors agir sur ces tensions à l'aide de technique de relaxation et les diminuer. Lorsque cette technique est bien maîtrisée, une personne peut s'en servir à volonté dès les premiers symptômes de stress et sans l'aide des appareils électroniques.

- La myorelaxation de Jacobson.

Contrairement au TAS, cette technique est purement physiologique et ne dépend pas de l'imagination. Elle matérialise les tensions. Elle se présente sous deux formes : la relaxation progressive et la relaxation différentielle [26 ; 50 ; 54].

La relaxation progressive a été mise au point dans les années 1920 par le docteur Edmund Jacobson. Il pensait que la relaxation n'était pas l'apprentissage du sommeil ou du repos, mais au contraire apprendre à se conduire plus efficacement et avoir une meilleure économie d'énergie pour un meilleur rendement. Pour lutter contre le stress, il faut anticiper le stress.
Cette technique est appliquée de façon répétitive tout au long de la journée en séquence d'environ 10 minutes. Elle consiste à se concentrer sur un seul groupe de muscles à la fois (par exemple les muscles du pied).

Inspirer et contracter doucement les muscles du groupe choisi pendant environ 8 secondes, puis relâcher cette contraction et laisser le muscle devenir lâche et mou. Restez relaxer pendant environ 15 secondes puis répéter le processus de l'autre côté (dans notre exemple, passer à l'autre pied).
On commencera par les muscles des membres inférieurs pour remonter progressivement vers les muscles de l'abdomen, de la poitrine, des membres supérieurs, du cou et enfin du visage [26 ; 50 ; 54].

La relaxation différentielle utilise le même procédé que la relaxation progressive et permet d'apprendre aux patients à éliminer et à prévenir les tensions parasites. L'objectif de cette technique est de rester relaxé lors des activités habituelles. Il s'agit d'effectuer le minimum de contractions musculaires nécessaires à l'accomplissement d'un acte, pendant que tous les autres muscles inutiles à l'acte restent relâchés [26].

- L'imagerie mentale.

Cette autre technique de relaxation consiste simplement à s'imaginer des scènes paisibles et agréables de façon à avoir une vision positive et non plus négative de l'insomnie [54]. Par exemple, s'imaginer sur une plage déserte, imaginer que l'on met tous nos soucis dans un ballon et que celui-ci s'envole très haut et très loin...

3.2.2.4.3.2 La prescription paradoxale

C'est une technique cognitive dont l'hypothèse est qu'un symptôme douloureux provoque une attente anxieuse accompagnée d'une stimulation végétative. Le patient anxieux tente de contrôler ce symptôme, ce qui accentue encore le problème par feed-back positif [26 ; 54]. La prescription paradoxale vise à sortir de ce cercle vicieux. Le patient doit intentionnellement faire l'opposé de ce qu'il craint. Par exemple un insomniaque craint de ne pas dormir, il doit alors provoquer intentionnellement l'état de veille, en cessant de se forcer à dormir. Il ne tente plus de contrôler son symptôme, et la réaction végétative d'éveil n'a plus sa raison d'être ; l'envie de dormir peut ainsi s'imposer et le patient s'endort.

3.2.2.5 Efficacité et recommandations des TCC

3.2.2.5.1 Efficacité des TCC

- Efficacité des TCC dans l'insomnie :

Plusieurs méta-analyses et revues [7 ; 24] ont évalué l'efficacité des méthodes de TCC dans l'insomnie chronique avec (insomnie secondaire) ou sans (insomnie primaire) comorbidité.
C'est le cas de la méta-analyse de Morin [24], regroupant 59 études de 1974 à 1993 concernant 2102 patients insomniaques chroniques.
L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité et la durabilité des effets de chacune des méthodes de TCC (contrôle du stimulus, restriction de sommeil, relaxations, prescription paradoxale, hygiène de sommeil et traitements combinés).

Les paramètres étudiés étaient le temps de latence d'endormissement, le temps d'éveil en cours de nuit (maintien du sommeil) et le temps total de sommeil.

Voici les résultats de cette étude :

- **Efficacité très significativement supérieure chez les groupes traités versus les groupes témoins** ($p = 0,0001$) sur la latence d'endormissement (réduction de 40 % en moyenne) et le maintien du sommeil (réduction de 38 min de la durée des éveils nocturnes).

- Pas de différence significative sur le temps total de sommeil.

- Résultats maintenus au bout de 6 mois de suivi ($p = 0,0001$).

Voici les résultats des autres études [24] :

- 70 à 80 % des patients tiraient un bénéfice de ces traitements TCC, 40 à 50 % des patients obtenaient une amélioration sur au moins 2 des paramètres et environ 30 % devenaient de bons dormeurs.

- **Le contrôle du stimulus est la technique de TCC la plus efficace**, suivie par la restriction de sommeil [7 ; 24]. L'efficacité des procédés de relaxation reste discutée selon les auteurs mais semble apporter des résultats supérieurs à la restriction de sommeil.

- Les approches combinées (hygiène de sommeil + contrôle du stimulus + restriction de sommeil) n'ont pas été démontrées supérieures au contrôle du stimulus ou à la restriction de sommeil utilisés seuls [24].

- **Les bénéfices d'une TCC sont maintenus entre 6 et 12 mois** après la fin du traitement. Ensuite, la thérapie peut être reconduite si besoin [24].

- Le niveau de preuves d'efficacité des TCC, selon les recommandations de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, figure 42), est représenté figure 41 (selon Baillargeon) [24].

Méthodes :	Objet de l'efficacité évaluée :	Niveau de preuve :
Contrôle du stimulus	Insomnie initiale	A
	Insomnie de maintien	A
	Qualité subjective du sommeil	A
	Effets maintenus à 12 mois	B
Relaxation	Insomnie initiale	A
	Insomnie de maintien	A
	Qualité subjective du sommeil	A
	Effets maintenus à 12 mois	B
Restriction de sommeil	Insomnie initiale	C
	Insomnie de maintien	C
	Effets maintenus à 3 mois	C
Hygiène du sommeil	Insomnie initiale	A
	Insomnie de maintien	A

Figure 41 : niveau de preuve d'efficacité des TCC

Types d'étude	Niveau de preuve scientifique	Grade de recommandation
• Essais comparatifs randomisés de forte puissance, avec échantillon de population représentatif • Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés • Analyses de décisions fondées sur des études bien menées	Niveau 1	A : preuve scientifique établie
• Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohortes	Niveau 2	B : présomption scientifique
• Études cas-témoins • Études comparatives de méthodologie insuffisante	Niveau 3	C : faible niveau de preuve
• Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas	Niveau 4	

Figure 42 : Niveaux de preuves scientifiques des études et grades des recommandations selon l'ANAES

- Comparaison TCC versus pharmacothérapies :

Cette comparaison a été étudiée par un essai randomisé contrôlé de Jacobs [24]. Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité clinique des TCC et de la pharmacothérapie (seules ou combinées) entre elles versus placebo sur l'insomnie chronique d'endormissement (depuis au moins 6 mois).

Les patients sous pharmacothérapie étaient traités par zolpidem de façon continue pendant 4 semaines, puis interrompu pendant 2 semaines.
Ceux traités par TCC (restriction de sommeil et contrôle du stimulus) l'étaient pendant 6 semaines.
Les patients soumis au traitement combiné (TCC + pharmacothérapie) bénéficiaient des 2 procédures.
Le suivi était effectué à 1, 3, 6 et 12 mois.

Par rapport aux valeurs initiales du temps de latence [24] :

- A mi-traitement, le traitement par TCC et le traitement combiné apportaient un gain de 44 %, suivis par un gain de 29 % pour la pharmacothérapie et de 10 % pour le placebo.

- En fin de traitement, le traitement par TCC et le traitement combiné apportaient un gain de 52 %, suivis par un gain de 17 % pour le placebo et 14 % pour la pharmacothérapie.

La comparaison entre groupes des gains en temps de latence donnait les résultats suivants [24] :

- Gain du traitement combiné supérieur à celui de la pharmacothérapie (p = 0,02 ; différence significative)
- Gain du traitement combiné supérieur à celui du placebo (p = 0,001 ; hautement significatif)
- Gain du traitement TTC seule supérieur à celui de la pharmacothérapie (p = 0,03 ; significatif)
- Gain du traitement TTC seule supérieur à celui du placebo (p = 0,02 ; significatif)

L'efficience (présence et mise en oeuvre optimales des ressources pour atteindre les résultats escomptés) du sommeil était significativement supérieure dans les 2 groupes avec TCC par rapport au groupe pharmacothérapie (p = 0,007) et placebo (p = 0,003).

Les effets obtenus par TCC, seule ou avec pharmacothérapie, étaient maintenus sur le long terme tandis que ceux de la pharmacothérapie s'épuisaient dès la fin du traitement revenant à un niveau proche de ceux du placebo [24].

Les TCC sont donc des techniques efficaces dans les insomnies (réduction du temps de latence d'endormissement et du nombre d'éveils nocturnes), dont l'efficacité à court terme (environ 6 semaines) est relativement égale à la pharmacothérapie. **C'est sur le long terme que les TCC sont plus efficaces que la pharmacothérapie**.

3.2.2.5.2 Recommandations des TCC

- **Les TCC sont indiquées dans les insomnies chroniques avec ou sans co-morbidité** (particulièrement dans les **insomnies psychophysiologiques** où il y a conditionnement) et peuvent être proposées en première intention [5 ; 7 ; 22 ; 24].

- Dans le cas des **insomnies occasionnelles**, où un résultat est attendu rapidement, **les TCC ne sont pas indiquées en première intention** mais peuvent être associées à une pharmacothérapie.

- **La mise en place de TCC dans l'accompagnement du patient au sevrage des hypnotiques est fortement recommandée**. Une étude [24] a montré que 76 % des sujets prenant initialement des hypnotiques et suivant une TCC les avaient totalement arrêtés un an plus tard.

- Le traitement par TCC ne peut être réellement efficace sans le concours, l'investissement et l'assiduité du patient.

3.2.3 La chronobiologie

Une meilleure connaissance des rythmes du sommeil propre à chaque individu permet de dépister certaines erreurs chronobiologiques et ainsi de les corriger en renforçant les messages qui synchronisent notre organisme. Deux synchronisateurs sont importants : la lumière et l'activité physique.
Nous allons brièvement aborder la photothérapie (les recommandations de l'activité physique ayant été vues dans le chapitre 3.2.1).

La photothérapie consiste en une exposition quotidienne de 45 à 60 minutes pendant 4 semaines à une lumière de haute intensité (minimum 2500 lux) [5 ; 22 ; 24 ; 26 ; 33]. Cette lumière appliquée le matin permet de marquer le contraste entre l'éveil et le sommeil, permettant de diminuer le temps passé au lit et ainsi potentiellement avancer l'heure du coucher.

L'utilisation de la photothérapie dans l'insomnie chronique primaire ou secondaire semble peu intéressante. En revanche, **ses effets sont confirmés dans les troubles dépressifs saisonniers et dans le syndrome de retard de phase** [24].

Cette thérapeutique est contre-indiquée en cas de glaucome non stabilisé, de pathologies rétiniennes, de prise de médicaments photo-sensibilisants et de troubles maniaco-dépressifs [24].

3.2.4 Utilisation des TCC en France

L'efficacité des TCC dans l'insomnie ne fait plus aucun doute. Elles représentent une réelle opportunité de limiter la chronicité de cette pathologie et de diminuer les risques que comporte l'utilisation des BZD hypnotiques et apparentés sur le long terme.

Les Etats-Unis et nos voisins européens l'ont bien compris et l'utilisation de ces techniques est de plus en plus fréquente. Il n'en est pas de même en France où les TCC sont peu développées et sous utilisées [17 ; 24 ; 33].

En voici les raisons ainsi que des suggestions permettant de promouvoir leur utilisation :

- Le nombre de thérapeutes formés est faible : l'appropriation de certaines techniques de TCC par les médecins généralistes pourrait être recommandée dans le cadre de la formation continue, à condition qu'ils puissent dans leur activité dégager le temps nécessaire pour y consacrer des consultations spécifiques.

- La mise en œuvre pratique des thérapies dans un cadre remboursé par le tiers payant est difficile et se heurte au système actuel de paiement à l'acte. De plus, les thérapies effectuées par les psychologues ne sont pas remboursées : une solution serait de faire comme en Suisse ou en Belgique où spécialistes et généralistes sont payés au temps passé avec les patients. Les patients étant remboursés par le tiers payant sur la base de cette durée.

- Il faudrait examiner le rôle et le statut des infirmiers formés aux TCC à l'intérieur des équipes de psychiatrie publiques ou privées. Aujourd'hui déjà, les infirmiers spécialisés en santé mentale jouent un rôle important dans la pratique des TCC, en particulier dans la réhabilitation des sujets psychotiques. L'extension de ce suivi aux insomniaques serait à envisager.

Conclusion

L'insomnie est une pathologie qui peut être attribuée à une somme de facteurs parmi lesquels nous avons principalement relevé : la vulnérabilité personnelle et familiale, les évènements de la vie, les comportements inadaptés face aux difficultés de sommeil.

A tous ces facteurs, il faut rajouter les prescriptions pharmacologiques erronées :

- Les BZD hypnotiques et les apparentés ne sont pas efficaces sur le long terme et pourtant ceux-ci sont represcrits de façon quasi systématique, signe que l'insomnie n'est pas correctement traitée et perdure.
- D'un autre côté la dépression passant trop souvent inaperçue derrière le masque de l'insomnie, la mise en place d'un traitement antidépresseur n'est pas envisagée. On peut ainsi expliquer la persistance ou même l'aggravation de l'insomnie.

On peut sans hésiter conclure qu'une meilleure prise en charge de l'insomnie passe par l'amélioration du diagnostic et par une réévaluation systématique et régulière de l'état du patient.

En outre il faut malheureusement beaucoup de temps pour démêler l'enchevêtrement des facteurs de l'insomnie et les traiter un par un. Il sera nécessaire **d'obtenir la participation active du patient** pour parvenir à rééduquer avec succès son sommeil. Ce travail auprès de l'insomniaque est long, fastidieux et difficile, d'autant que la médecine est plus que jamais soumise à la contrainte du temps.

Devant des thérapies pharmacologiques pas toujours adaptées et comportant de nombreux effets secondaires, **la place des thérapies cognitivo-comportementales dans le traitement de l'insomnie devrait être privilégiée**. Si on compare leurs résultats à ceux obtenus avec la prise des BZD hypnotiques et apparentés, ces thérapies présentent l'avantage capital d' entraîner ni dépendance ni syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. L'investissement temporel et personnel que nécessite la mise en place des TCC est justifié par l'efficacité certaine et durable

de ces méthodes. De plus, elles représentent un allié précieux dans le sevrage des hypnotiques. **Les TCC sont une approche « active » de l'insomnie à l'inverse de la passivité induite par la solution médicamenteuse.**

Les TCC sont particulièrement bien adaptées aux traitements des insomnies chroniques, elles le sont moins dans les insomnies occasionnelles ou transitoires. Dans ces indications, elles peuvent être combinées à une thérapie médicamenteuse permettant souvent la prise d'une dose efficace moindre d'hypnotique. La diminution de la dose utilisée est déjà un avantage certain.

Actuellement de nouvelles molécules sont à l'essai en phase 3 [46 ; 47 ; 48 ; 59]. L'objectif de ces molécules est de palier aux inconvénients des hypnotiques existants. Ces perspectives pharmacologiques sont :

- Un agoniste de la mélatonine : ramelteon [46].
- Des modulateurs GABA : zolpidem MR (libération contrôlée), eszopiclone (isomère S de la zopiclone).
- Des antagonistes des récepteurs 5-HT_2A : éplivansérine, volinansérine [48].
- Un agoniste du GABA : gaboxadol [49 ; 59].

Ainsi le médecin dispose de solutions diversifiées pour faire face à l'insomnie. Il aura la responsabilité de choisir la thérapie la mieux adaptée pour son patient en fonction du rapport bénéfice / risque. Des règles d'hygiène, un diagnostic pertinent et une thérapie adaptée sont les impératifs fondamentaux d'une prise en charge de l'insomnie efficace et sans effets délétères.

Le pharmacien d'officine aura lui aussi un rôle important à jouer dans l'insomnie. A travers ses conseils avisés, il pourra informer son patient des risques encourus lors d'un usage prolongé d'hypnotique. Il pourra rappeler les notions de base du sommeil en insistant sur le fait qu'avec l'âge on dort moins longtemps et moins bien. Ceci n'a rien d'anormal. Il ne sera pas inutile que le pharmacien puisse rappeler les règles d'hygiène du sommeil à adopter de façon à l'optimiser.

Le pharmacien pourra aussi informer son patient de l'existence d'autres techniques thérapeutiques traitant les insomnies en lui expliquant les principes généraux des TCC et leur efficacité sur le long terme.

A travers tous ces conseils, le pharmacien d'officine participera activement à l'éducation de son patient de manière à prévenir la chronicité de l'insomnie et à s'assurer de l'utilisation optimale du traitement en cours.

Bibliographie

[1] - ADRIEN J. Les mécanismes du sommeil. [en ligne]. In : Les conférences de la cité des sciences. Disponible sur :
http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/v2/html/2006_2007/conferences/conference_309.htm
(page consultée le 25/04/07)

[2] - AFSSAPS [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp010902.htm
(page consultée le 23/02/08)

[3] - ASHTON H. Les benzodiazépines : comment agissent-elles et comment s'en sevrer ? [en ligne]. Disponible sur :
http://www.benzo.org.uk/freman/contents.htm
(page consultée le 17/02/08)

[4] - ASFA [association professionnelle autoroutes et ouvrages routiers]. Somnolence au volant : un enjeu majeur de sécurité sur autoroute. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.lefigaro.fr/assets/pdf/DP%20somonlence2008.pdf
(page consultée le 17/05/08)

[5] - BAILLARGEON L. Traitements cognitif et comportementaux de l'insomnie, une alternative à la pharmacothérapie. Le médecin de famille canadien, 1997, 43, p. 290-296

[6] - BENOIT O, FOREST J. Le sommeil humain, bases expérimentales physiologiques et physiopathologiques. Paris : Masson, 1992, 202 p.

[7] - BENOIT O, GOLDENBERG F. L'insomnie chronique. Paris : Masson, 2004, 194 p.

[8] - BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

[9] - BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique. Paris : Masson, 1994, 570 p.

[10] - BRIOT M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp
(page consultée le 10/02/08)

[11] - CERMAKIAN N. Cours d'introduction aux rythmes biologiques et horloges circadiennes. [en ligne]. Disponible sur :
http://ncermakianlab.mcgill.ca/horloges.pdf
(page consultée le 26/04/08)

[12] - CHALLAMEL M-J. Le sommeil de l'enfant, du nourrisson à l'adolescent. [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/enfant.html
(page consultée le 18/01/08)

[13] - DARDENTE H. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. Médecine/Science, 2005, 21, 1, p. 66-72

[14] - DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. Encycl. Méd. Chir., Neurologie. Mise à jour 2004, 17-025-A-10, 14 p.

[15] - DELAUNAY F, LAUDET V. Rythme circadien : des horloges dans les organes périphériques et dans des fibroblastes en culture. Médecine/sciences, 1998, 14, 10, p. 1114-7

[16] - DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. 27ème éd. Paris : Maloine, 2007, p 1320-1325.

[17] - EABCT [european association for behavioural and cognitive therapies]. Présentation de l'approche cognitivo-comportementale. [en ligne]. Disponible sur :
http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/psycho/psycho_ch7.pdf
(page consultée le 07/04/08)

[18] - EPELBAUM J. Neuropeptides et neuromédiateurs. Paris : Les éditions INSERM, 1995, 306 p.

[19] - ESCOURROU P. Physiologie du sommeil et de la vigilance. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.kb.u-psud.fr/etudes-medicales/cours/DCEM1/Physiologie-Sommeil-Escourrou.pdf
(page consultée le 19/01/08)

[20] - FLOYD J, JANISSE J, JENUWINE E. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. Sleep, 2007, 30, 7, p. 829-836

[21] - GAUMY D. La mélatonine en physiopathologie humaine. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2006, 124 p.

[22] - GIORDANELLA J-P. Rapport sur le thème du sommeil. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/giordanella_sommeil/rapport.pdf
(page consultée le 15/01/08)

[23] - GRONFIER C. Dormir : une histoire de rythme. [en ligne]. In : Les conférences de la cité des sciences. Disponible sur :
http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/v2/html/2006_2007/conferences/conference_308.htm
(page consultée le 25/04/07)

[24] - HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

[25] - HUANG Z, URADE Y, HAYAISHI O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. Current opinion in pharmacology, 2007, 7, 1, p. 33-38

[26] - HUYNH V. Les troubles du sommeil et ses traitements thérapeutiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2003, 203 p.

[27] - JONES B. From waking to sleeping : neuronal and chemical substrates. Trends in pharmacological sciences, 2005, 26, 11, p. 578-586

[28] - Journée nationale du sommeil (7 ; 2007 ; institut Montsouris Paris). Paris : meilleure prise en charge des troubles du sommeil, 2007, 12 p.

[29] - JOUVET M. Le cycle veille-sommeil et ses troubles. La lettre du pharmacologue, 1995, 9, 8, p. S3-S11

[30] - JOUVET M. Structures et mécanismes responsables du cycle veille sommeil. [en ligne]. Disponible sur : http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/encyclo_universalis/sommaire.html (page consultée le 21/12/07)

[31] - LANDRY Y, GIES J-P. Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003, 596 p.

[32] - LEGER D. Bien dormir, enfin ! Paris : Editions générales First, 2006, 156 p.

[33] - LEGER D. Troubles du sommeil. Paris : Doin, 2001, 191 p.

[34] - MACLEAN R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep–wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007, 31, 5, p. 775-824

[35] - MAGNIN P. Le sommeil et le rêve. Paris : PUF, 1999, 127 p.

[36] - Mc CARLEY R. Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep medicine, 2007, 8, p. 302-330

[37] - McGILL. Les rouages de l'horloges biologiques. [en ligne]. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html (page consultée le 17/03/08)

[38] - MEUNIER J-M, SHVALOFF A. Neurotransmetteurs. Paris : Masson, 1992, 261 p.

[39] - MORIN C, MIMEAULT V, GAGNE A. Nonpharmacological treatment of late-life insomnia. Journal of psychosomatic research, 1999, 46, 2, p. 103-116

[40] - MULLENS E. A quoi sert le sommeil ? La santé de l'homme, 2007, 388, p. 21-23

[41] - NEUROBRANCHES. Les hypnotiques. [en ligne]. In : Les récepteurs GABAergiques. Disponible sur : http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/aainhib2.html (page consultée le 03/04/08)

[42] - O'CALLAGHAN J, MILLER D. The pharmacology of wakefulness. Metabolism, 2006, 55, 2, p. S13-S19

[43] - PALANDJIAN E. Sommeil et rêve en Egypte antique. Psy cause, 2006, 38, p. 22-31

[44] - PETIT L, AZAD N, BYSZEWSKI A. Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people : review of assessment tools and treatments. Age ageing, 2003, 32, p. 19-25

[45] - RAMAKRISHNAN K, SCHEID D-C. Treatment options for insomnia. American family physician, 2007, 76, 4, p. 17-26

[46] - Revue Prescrire. Insomnie : non aux placebos à risque. Revue prescrire, 2008, 28, 296, p. 406-409

[47] - ROYANT PAROLA S. Traitements de l'insomnie, actualités et perspectives. Neurologie, 2006, 9, 92, p. 632-634

[48] - Sanofi aventis. Réunion d'information : Paris 12 février 2008. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sanofi-aventis.com/Images/080212_presentation_results2007_fr_tcm23-20301.pdf (page consultée le 26/05/08)

[49] - SLEEPDEX. Sleep indications : non-benzodiazepine hypnotics. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sleepdex.org/nonbenzo.htm (page consultée le 19/05/08)

[50] - SMITH M, NEUBAUER D. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia. Clinical Cornerstone, 2003, 5, 3, p. 28-40

[51] - SPIEGEL K, TASALI E, PENEV P. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Annals of internal medecine, 2004, 141, 11, p. 846-850

[52] - TAFTI M. Pourquoi dormons-nous ? In : Université de Lausanne. [en ligne]. Disponible sur : http://www.unil.ch/webdav/site/presse/shared/communiques/2007-2008/sommeil.pdf (page consultée le 05/01/08)

[53] - THERIAQUE. [en ligne]. In : infos médicaments. Disponible sur : http://www.theriaque.org/
(page consultée le 03/05/08)

[54] - UMMC [University of Maryland medical center]. Insomnia. [en ligne]. Disponible sur : http://www.umm.edu/patiented/articles/what_behavioral_other_non-drug_treatments_insomnia_000027_7.htm
(page consultée le 04/05/08)

[55] - VALAT J. Le sommeil et le rêve. [en ligne]. Disponible sur : http://mon.univ-montp2.fr/claroline/document/goto/index.php/Jean_VALAT/SOMMEIL_ET__REVE.pdf
(page consultée le 18/03/08)

[56] - VALLIERES A, GUAY B, MORIN C. L'ABC du traitement cognitivo-comportementale de l'insomnie primaire. Le médecin du Québec, 2004, 39, 10, p. 85-96

[57] - VIARS P, PUECH A. Veille et sommeil. Paris : Arnette, 1991, 173 p.

[58] - VOS A. Les chromosomes ont le rythme dans la peau. [en ligne]. Disponible sur : http://www.unige.ch/presse/campus/pdf/c81/rbiologie.pdf
(page consultée le 26/04/08)

[59] - WEIL J. Promising new sleep drug, gaboxadol, works in distinct way to bring quick, balanced slumber, collaborative study finds. [en ligne]. Disponible sur : http://www.medicalnewstoday.com/articles/55678.php
(page consultée le 19/05/08)

[60] - WILSON S, NUTT D. Treatment of insomnia. Psychiatry, 2007, 6, 7, p. 301-304

Références bibliographiques des figures

Figure 1 : coupe sagittale de l'encéphale localisant le diencéphale
Anatomie de l'encéphale. In : Encyclopédie encarta. [en ligne]. Disponible sur : http://fr.encarta.msn.com/media_1121572309_101500181_-1_1/Anatomie_de_l'encéphale.html (page consultée le 08/04/08)

Figure 2 : coupe sagittale de l'encéphale localisant le tronc cérébral
Anatomie de l'encéphale. In : Encyclopédie encarta. [en ligne]. Disponible sur : http://fr.encarta.msn.com/media_1121572309_101500181_-1_1/Anatomie_de_l'encéphale.html (page consultée le 08/04/08)

Figure 3 : tracé EEG obtenu pendant l'état de veille active
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 4 : tracé EEG obtenu pendant l'état de veille calme
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 5 : tracé EEG obtenu pendant le stade 1 du sommeil lent
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 6 : tracé EEG obtenu pendant le stade 2 du sommeil lent
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 7 : tracé EEG obtenu pendant le stade 3 et 4 du sommeil lent
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 8 : tracé EEG obtenu pendant le sommeil paradoxal
D'après BILLIARD M. Le sommeil normal et pathologique, troubles du sommeil et de l'éveil. Paris : Masson, 1998, 635 p.

Figure 9 : hypnogramme d'une nuit de sommeil
D'après Journée nationale du sommeil (7 ; 2007 ; institut Montsouris Paris). Paris : meilleure prise en charge des troubles du sommeil, 2007, 12 p.

Figure 10 : représentation du réseau de l'éveil
D'après VALAT J. Le sommeil et le rêve. [en ligne]. Disponible sur : http://mon.univ-montp2.fr/claroline/document/goto/index.php/Jean_VALAT/SOMMEIL_ET__REVE.pdf (page consultée le 18/03/08)

Figure 11 : mécanisme de type « interrupteur »
D'après ADRIEN J. Les mécanismes du sommeil. [en ligne]. In : Les conférences de la cité des sciences. Disponible sur :
http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/v2/html/2006_2007/conferences/conference_309.htm
(page consultée le 25/04/07)

Figure 12 : mécanismes moléculaires de régulation du cycle veille/sommeil par la PGD2, l'adénosine, l'histamine et le GABA
D'après HUANG Z, URADE Y, HAYAISHI O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. Current opinion in pharmacology, 2007, 7, 1, p. 33-38

Figure 13 : régions cérébrales impliquées dans la génération et le maintien du sommeil lent
D'après MACLEAN R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep–wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007, 31, 5, p. 775-824

Figure 14 : modèle CMN (réseau moléculaire cellulaire) permettant la modélisation de la régulation du sommeil REM
D'après Mc CARLEY R. Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep medicine, 2007, 8, p. 302-330

Figure 15 : modèle de régulation du cycle veille/sommeil
D'après VALAT J. Le sommeil et le rêve. [en ligne]. Disponible sur :
http://mon.univ-montp2.fr/claroline/document/goto/index.php/Jean_VALAT/SOMMEIL_ET__REVE.pdf
(page consultée le 18/03/08)

Figure 16 : représentation du processus homéostasique
D'après DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. Encycl. Méd. Chir., Neurologie. Mise à jour 2004, 17-025-A-10, 14 p.

Figure 17 : représentation du processus circadien
D'après DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. Encycl. Méd. Chir., Neurologie. Mise à jour 2004, 17-025-A-10, 14 p.

Figure 18 : modèle de régulation de l'alternance veille/sommeil à 2 processus : S et C
D'après DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. Encycl. Méd. Chir., Neurologie. Mise à jour 2004, 17-025-A-10, 14 p.

Figure 19 : 3ème processus de régulation des états de vigilance : le processus ultradien
D'après DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. Encycl. Méd. Chir., Neurologie. Mise à jour 2004, 17-025-A-10, 14 p.

Figure 20 : représentation de l'évolution du sommeil au cours de la vie
D'après CHALLAMEL M-J. Le sommeil de l'enfant, du nourrisson à l'adolescent. [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/enfant.html
(page consultée le 18/01/08)

Figure 21 : représentation du fonctionnement moléculaire de l'horloge circadienne
D'après McGILL. Les rouages de l'horloges biologiques. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
(page consultée le 17/03/08)

Figure 22 : trajet des informations relayées par les noyaux suprachiasmatiques
D'après McGILL. Les rouages de l'horloges biologiques. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
(page consultée le 17/03/08)

Figure 23 : rôle de la noradrénaline dans la synthèse de la mélatonine
D'après McGILL. Les rouages de l'horloges biologiques. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
(page consultée le 17/03/08)

Figure 24 : organisation fonctionnelle et neurochimique des noyaux suprachiasmatiques
D'après McGILL. Les rouages de l'horloges biologiques. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
(page consultée le 17/03/08)

Figure 25 : évaluations moyennes de l'appétit après 2 jours de restriction de sommeil
D'après SPIEGEL K, TASALI E, PENEV P. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Annals of internal medecine, 2004, 141, 11, p. 846-850

Figure 26 : critères de sévérité de l'insomnie
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Figure 27 : études de la prévalence de l'insomnie de France
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Figure 28 : facteurs déclenchants à l'origine de l'insomnie
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Figure 29 : prévalence des troubles de la cognition
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Figure 30 : représentation du récepteur-canal ionique GABA-A
Les hypnotiques. [en ligne]. In : Les récepteurs GABAergiques. Disponible sur : http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/aainhib2.html
(page consultée le 03/04/08)

Figure 31 : localisation du site de liaison du GABA et des BZD sur les récepteurs GABA-A
D'après LANDRY Y, GIES J-P. Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003, 596 p.

Figure 32 : récapitulatif des spécialités utilisées dans l'insomnie
D'après DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. 27ème éd. Paris : Maloine, 2007, p 1320-1325.

Figure 33 : pictogrammes présents sur le conditionnement des spécialités altérant la vigilance

Figure 34 : recensement de la durée d'utilisation des psychotropes dans 4 pays européens, dont la France, entre 1993 et 1997
D'après BRIOT M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. [en ligne]. Disponible sur : http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp
(page consultée le 10/02/08)

Figure 35 : fréquence annuelle de remboursement des psychotropes en 2000
D'après BRIOT M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. [en ligne]. Disponible sur : http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp
(page consultée le 10/02/08)

Figure 36 : principaux antidépresseurs utilisés dans le traitement de l'insomnie
D'après BENOIT O, GOLDENBERG F. L'insomnie chronique. Paris : Masson, 2004, 194 p.

Figure 37 : quantité de caféine habituellement contenue dans ces boissons
D'après LEGER D. Bien dormir, enfin ! Paris : Editions générales First, 2006, 156 p.

Figure 38 : voies du traitement de l'information émotionnelle
D'après EABCT [european association for behavioural and cognitive therapies]. Présentation de l'approche cognitivo-comportementale. [en ligne]. Disponible sur : http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/psycho/psycho_ch7.pdf
(page consultée le 07/04/08)

Figure 39 : agenda du sommeil
D'après VALLIERES A, GUAY B, MORIN C. L'ABC du traitement cognitivo-comportementale de l'insomnie primaire. Le médecin du Québec, 2004, 39, 10, p. 85-96

Figure 40 : principales croyances et attitudes concernant le sommeil
D'après VALLIERES A, GUAY B, MORIN C. L'ABC du traitement cognitivo-comportementale de l'insomnie primaire. Le médecin du Québec, 2004, 39, 10, p. 85-96

Figure 41 : niveau de preuves d'efficacité des TCC
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Figure 42 : niveau de preuves scientifiques des études et grades des recommandations selon l'ANAES.
D'après HAS [haute autorité de santé]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_522637
(page consultée le 10/02/08)

Table des matières

Introduction 9

1 Physiologie du sommeil 11

1.1 Historique 12
1.2 Etude du sommeil 15
1.2.1 Définition 15
1.2.2 Topographie anatomique 15
1.2.3 Electrophysiologie cérébrale 18
1.2.3.1 Evolution de la classification des stades du sommeil 18
1.2.3.2 Caractéristiques et organisations actuelles des états de vigilance 20
1.2.3.3 L'analyse du sommeil 25
1.3 Neurobiologie du cycle veille/sommeil 29
1.3.1 L'éveil : structures, mécanismes et neurotransmetteurs 29
1.3.1.1 La voie thalamique (voie réticulo-thalamo-corticale) 31
1.3.1.2 La voie extra-thalamique (voie réticulo-hypothalamo-corticale) 31
1.3.1.3 La voie cholinergique du télencéphale basal 34
1.3.2 L'endormissement : mécanisme de transition éveil/sommeil 35
1.3.3 Le sommeil lent : structures, mécanismes et neurotransmetteurs 37
1.3.4 Le sommeil paradoxal : structures, mécanismes, neurotransmetteurs et régulation 40
1.3.4.1 Structures, mécanismes et neurotransmetteurs 40
1.3.4.2 Régulation du sommeil paradoxal 42
1.3.5 Régulation des états de veille et de sommeil 48
1.4 Variabilité du sommeil : cas de l'enfant et de la personne âgée 51
1.4.1 L'enfant 51
1.4.1.1 Le sommeil du nouveau-né 51
1.4.1.2 Le sommeil de l'enfant de 1 à 6 mois 53
1.4.1.3 Le sommeil de l'enfant à partir de 6 mois 54
1.4.2 La personne âgée 56
1.5 Les horloges biologiques 57
1.5.1 Fonctionnement moléculaire de l'horloge circadienne des noyaux suprachiasmatiques 58
1.5.2 Remise à l'heure de l'horloge moléculaire 59
1.5.3 Histologie des NSC 62
1.5.4 Combien d'horloge dans les NSC ? 63
1.5.5 Les horloges périphériques 64
1.6 Rôles du sommeil 65
1.6.1 Les rôles du sommeil lent 65
1.6.2 Les rôles du sommeil paradoxal 67
1.7 Variabilité des fonctions physiologiques au cours du sommeil 68
1.7.1 La ventilation 68
1.7.2 Les fonctions cardiocirculatoires 71
1.7.3 Les sécrétions hormonales 72
1.7.4 La fonction digestive 74
1.7.5 La thermorégulation 74
1.7.6 Le métabolisme cérébral 75
1.7.7 Le métabolisme énergétique 76

2 Insomnies et traitements habituels 78

2.1 Généralités 79
2.1.1 Définition 79
2.1.2 Classification 81
2.1.3 Epidémiologie de l'insomnie en France 84
2.1.4 Causes et conséquences de l'insomnie 87

2.1.4.1 Les causes de l'insomnie 87
2.1.4.2 Les conséquences de l'insomnie 89
2.2 Le traitement classique de l'insomnie : les benzodiazépines hypnotiques et apparentés 92
2.2.1 Définitions 92
2.2.2 Modes d'actions 93
2.2.3 Principaux hypnotiques utilisés 96
2.2.4 Indications et recommandations 98
2.2.4.1 Indications 98
2.2.4.2 Recommandations 99
2.2.5 Avantages et inconvénients des benzodiazépines hypnotiques et apparentés 102
2.2.5.1 Avantages 102
2.2.5.2 Inconvénients 105
2.2.6 De la théorie à la pratique 112

3 Les alternatives aux benzodiazépines hypnotiques et apparentés 115

3.1 Les traitements médicamenteux 116
3.1.1 Les antidépresseurs 116
3.1.2 La phytothérapie 122
3.1.3 L'homéopathie 126
3.1.4 La mélatonine 128
3.2 Les traitements non médicamenteux 132
3.2.1 Les règles d'hygiène 132
3.2.1.1 L'activité 132
3.2.1.2 L'alimentation 133
3.2.1.3 L'environnement de la chambre à coucher 134
3.2.1.4 Régularité des horaires 135
3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) 137
3.2.2.1 Définition 137
3.2.2.2 Historique 138
3.2.2.2.1 La thérapie comportementale 138
3.2.2.2.2 La thérapie cognitive 140
3.2.2.2.3 Modes d'actions supposés des TCC 141
3.2.2.3 Déroulement d'une TCC 143
3.2.2.4 Techniques utilisées en TCC 145
3.2.2.4.1 La restriction du sommeil 145
3.2.2.4.2 Le contrôle du stimulus 150
3.2.2.4.3 Les thérapies cognitives 152
3.2.2.4.3.1 Les techniques de relaxation 154
3.2.2.4.3.2 La prescription paradoxale 157
3.2.2.5 Efficacité et recommandations des TCC 158
3.2.2.5.1 Efficacité des TCC 158
3.2.2.5.2 Recommandations des TCC 163
3.2.3 La chronobiologie 164
3.2.4 Utilisation des TCC en France 165

Conclusion 166

Bibliographie 169

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3323

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ALTERNATIVES AUX BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES ET APPARENTES DANS LE TRAITEMENT DES INSOMNIES

RESUME :

Le sommeil est une fonction physiologique vitale à laquelle nous consacrons un tiers de notre temps. Bien que cette fonction physiologique ne soit pas encore complètement élucidée, les conséquences néfastes d'un manque de sommeil sur la santé sont bien connues. Les situations stressantes de notre mode de vie actuel mettent à mal l'équilibre régissant la veille et le sommeil, la preuve en est l'augmentation dans nos pays industrialisés d'une pathologie liée à un manque de sommeil : l'insomnie.

Cette pathologie complexe d'origine plurifactorielle touche 10 à 20 % de la population générale. C'est un facteur de risque pour de nombreuses pathologies (anxiété, dépression, obésité, diabète, troubles cardiovasculaires) et ses répercussions sur la vie courante sont sources de mal-être.

Le traitement actuel de l'insomnie passe par une prescription quasi systématique d'une benzodiazépine hypnotique ou d'un apparenté et ce quel que soit le type et la durée de l'insomnie. Pour limiter la chronicité de la pathologie et le risque accru d'effets secondaires engendrés par ce mésusage médicamenteux, des alternatives pharmacologiques et non pharmacologiques aux benzodiazépines hypnotiques et apparentés existent, avec en chef de file les thérapies cognitivo-comportementales.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS-CLES :

- Antidépresseurs
- Endormissement
- Eveil
- Horloges biologiques
- Hygiène de sommeil
- Hypnotiques
- Insomnies
- Mélatonine
- Sommeil lent
- Sommeil paradoxal
- Thérapies cognitivo-comportementales

Faculté de Pharmacie

2 rue de Docteur Marcland 87025 LIMOGES cedex