

UNIVERSITE DE LIMOGES**Faculté de Pharmacie**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

INSOMNIES ET HYPNOTIQUES
Etude épidémiologique à l'officine

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 Mai 2014

Par

Carole DEMONPION

Née le 3 Janvier 1989 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Nicole Oudart..... Président et Directeur de thèse

Madame le Docteur Christelle Pouget Juge

Madame le Docteur Laure Basset Juge

Mademoiselle le Docteur Madeleine Javerliat..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

INSOMNIES ET HYPNOTIQUES **Etude épidémiologique à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 Mai 2014

Par

Carole DEMONPION

Née le 3 Janvier 1989 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Nicole Oudart..... Président et Directeur de thèse

Madame le Docteur Christelle Pouget Juge

Madame le Docteur Laure Basset Juge

Mademoiselle le Docteur Madeleine Javerliat..... Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert (jusqu'au 8/10/2012)	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique (jusqu'au 28/02/2013)	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

REMERCIEMENTS

**À Madame le Professeur Nicole OUDART,
Professeur émérite de pharmacologie,
Faculté de Pharmacie de Limoges,**

Je vous remercie de m'avoir fait le très grand honneur d'accepter la direction de ma thèse ainsi que la présidence de mon jury.

Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre écoute, votre disponibilité, de m'avoir accordé une partie de votre temps et votre très grande gentillesse.

Je vous remercie pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes années d'études.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude, de ma profonde estime, de toute ma reconnaissance et soyez assurée de mon profond respect.

Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Christelle POUGET,
Maître de conférence en chimie organique et thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Limoges,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.

Je vous remercie pour votre enseignement et l'attention que vous m'avez portés durant mes années d'études.

Recevez mes remerciements et mon profond respect.

**À Madame le Docteur Laure BASSET,
Docteur en Pharmacie à Limoges,**

Laure, je te remercie d'avoir accepté, avec spontanéité, de siéger dans ce jury.

Je te prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

À Mademoiselle le Docteur Madeleine JAVERLIAT,

Docteur en Pharmacie retraité,

Ancienne chef de service de la pharmacie centrale au C.H.R.U de Limoges,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans le jury de ce travail.

Je vous remercie pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mon externat en 5^{ème} année hospitalo-universitaire.

Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

À mes parents, À mami,

Je vous remercie pour tout l'amour et toute l'affection que vous me portez.

Pour avoir toujours été présents, attentifs, et bienveillants.

Pour le soutien, la confiance et la patience.

Voyez en ce travail, l'aboutissement de vos sacrifices et l'expression de tout mon amour.

Je ne vous remercierai jamais assez.

À mes sœurs, À Sibel,

Pour m'avoir soutenue dans mes choix.

Pour votre gentillesse, la complicité qui nous lie et la joie des moments passés avec vous.

Pour l'affection que vous me portez, recevez tout mon amour.

À Daniel,

Pour ton entrée dans ma vie, ton débordement d'amour.

Pour ton soutien et ta gentillesse ainsi que ceux de ta famille : Bernard, Chantal, Julie et Marc.

Pour être toujours là.

Reçois tout mon amour.

À toute l'équipe du Grand-Théâtre,

Pour la confiance que vous m'accordez sur le plan professionnel et l'affection que vous me portez.

Pour votre gentillesse et vos talents de pédagogue.

Avec le regret de ne pas vous avoir dans mon jury.

À tous les insomniaques, car chacun d'entre eux m'ont beaucoup appris.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes que je n'ai pas citées.

LISTE DES ABREVIATIONS

AASM : American Academy of Sleep Medicine

α : alpha

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP : adenosine triphosphate

β : bêta

BHE : barrière hémato-encéphalique

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

BZD : benzodiazépine

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression scale

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition

Cmax : Concentration maximale observée

DCI : dénomination commune internationale

DDJ/1000 hab/j : doses définies journalières pour 1000 habitants par jour

δ : delta

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électro-myogramme

EOG : électro-oculogramme

etc : et cetera

GABA : acide gamma-aminobutyrique

h : heure

HAS : Haute Autorité de Santé

Hz : hertz

IMAO : inhibiteur de monoamine oxydase

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISCD-2 : International Classification of Sleep Disorders, 2^{ème} édition

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

mg : milligramme

μV : microvolt

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

Non-REM sleep : non rapid eye movement sleep

NSC : noyau suprachiasmatique

pH : potentiel hydrogène

REM sleep : rapid eye movement sleep

RGO : reflux gastro-œsophagien

RMO : Références Médicales Opposables

σ : sigma

SNC : système nerveux central

SOL : sommeil à ondes lentes

SP : sommeil paradoxal

θ : thêta

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

THC : tétrahydrocannabinol

Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax

TOC : troubles obsessionnels compulsifs

UGD : ulcère gastroduodéanal

VLPO : ventro-latérale préoptique

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	14
1. Le sommeil.....	16
1.1 <i>Définition du sommeil</i>	17
1.2 <i>Classification du sommeil</i>	18
1.2.1 Historique des techniques d'analyse.....	18
1.2.2 Les différentes techniques d'analyse du sommeil.....	19
1.2.3 Architecture physiologique de la veille et du sommeil.....	24
1.3 <i>Les mécanismes du sommeil</i>	33
1.3.1 Physiologie du cycle veille-sommeil.....	33
1.3.2 Grand principe de régulation des états de veille et de sommeil.....	35
1.4 <i>Organisation du sommeil humain</i>	38
1.4.1 La représentation graphique du sommeil.....	38
1.4.2 Organisation temporelle du sommeil de l'adulte jeune.....	38
1.4.3 Facteurs modifiant la distribution des stades de sommeil.....	41
2. Insomnies et médicaments hypnotiques.....	43
2.1 <i>Insomnies</i>	45
2.1.1 Définition.....	45
2.1.2 Classification.....	46
2.1.3 Les différentes formes d'insomnies.....	49
2.1.4 Diagnostic.....	66
2.2 <i>Les médicaments hypnotiques</i>	72
2.2.1 Généralités sur les médicaments hypnotiques.....	72
2.2.2 Les BZD et apparentés.....	74
2.2.3 Les antihistaminiques.....	94
2.2.4 Les antidépresseurs.....	97
2.2.5 Le Circadin®.....	99

2.2.6	Indications, formes et posologies des hypnotiques	102
2.2.7	Choix du traitement hypnotique	104
2.3	<i>Principaux traitements non pharmacologiques des insomnies</i>	105
2.3.1	Les thérapies cognitivo-comportementales	105
2.3.2	Les techniques de relaxation	107
2.3.3	La phytothérapie	107
2.3.4	L'homéopathie	108
3.	Etude épidémiologique à l'officine	109
3.1	<i>Présentation</i>	110
3.2	<i>Résultats</i>	111
3.2.1	Situation du patient	111
3.2.2	Insomnies	114
3.2.3	Prise d'hypnotiques	116
3.3	<i>Conclusion de l'étude</i>	123
	CONCLUSION	124

Introduction [1] [2]

Au cours du XX^{ème} siècle, la durée du sommeil quotidien a été amputée d'une à deux heures pour des raisons sociétales. Pourtant le sommeil représente une partie fondamentale de notre équilibre. Il est actuellement bien établi que les troubles du sommeil entraînent des conséquences importantes sur le bien-être, la santé, la scolarité, la vie sociale, économique et professionnelle.

L'insomnie est le plus fréquent des troubles du sommeil. On estime que plus de 30% des adultes auraient des troubles du sommeil de façon occasionnelles tandis que près de 10% souffriraient d'insomnie chronique.

Les résultats de plusieurs études suggèrent que l'insomnie augmente avec l'âge et qu'elle est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Il est estimé qu'entre 7 et 10% de la population utilisent une médication prescrite pour promouvoir le sommeil, et ce, bien souvent sur une base régulière et prolongée.

En dépit de sa prévalence élevée et de ces répercussions négatives, l'insomnie chronique est un trouble qui demeure méconnu et, par conséquent, sous-diagnostiqué et sous-traité. Par ailleurs, plusieurs personnes souffrant d'insomnie omettent d'en parler à leur médecin. Lorsqu'elles décident de se soigner, ces personnes ont souvent recours en première instance à des substances comme l'alcool, les préparations médicamenteuses en vente libre ou les produits naturels.

C'est pourquoi la place du pharmacien est prépondérante. Il est en première ligne face à cette patientèle.

Devant ces chiffres inquiétants, il a paru intéressant d'étudier la consommation d'hypnotiques à l'officine.

Ce travail se base sur une enquête réalisée à la pharmacie de la Mairie à Condat-sur-Vienne, pendant le stage de 6^{ème} année de pharmacie en 2013.

Ainsi, ce travail sera divisé en trois grandes parties :

- la première partie sera consacrée à l'étude du sommeil ;

- en seconde partie, nous nous intéresserons à l'insomnie et à ses traitements habituels ;

- pour terminer, nous aborderons l'étude épidémiologique réalisée à la pharmacie de la Mairie à Condat-sur-Vienne.

1. Le sommeil

1.1. Définition du sommeil [3] [4]

Occupant un grand tiers de notre vie, le sommeil est un besoin physiologique fondamental, tant sur le plan physique que psychique, dont la durée nécessaire s'étend de 22 heures chez le nourrisson à 7-8 heures par nuit chez l'adulte sain en bonne santé.

Le sommeil est un état spontané d'inconscience partielle caractérisé par une immobilité corporelle avec adoption d'une posture stéréotypée (personne couchée, les yeux fermés), une diminution de la réflectivité et une indifférence aux stimuli usuels. Ceci en conservant, toutefois, une certaine sensibilité à des stimuli inhabituels, qu'ils soient insignifiants ou intenses, qui provoqueront instantanément le réveil.

Bien que l'activité corticale diminue pendant le sommeil, certaines fonctions régies par des noyaux du tronc cérébral subsistent, notamment la régulation de la fréquence cardiaque, de la respiration et de la pression artérielle.

Lors de cet état, on notera également un ralentissement du métabolisme de base, c'est-à-dire une diminution de la dépense énergétique, notamment lié à un ralentissement des fonctions végétatives (activités cardiaques et respiratoires).

1.2. Classification du sommeil

1.2.1. Historique des techniques d'analyse [5] [6]

Au XIX^{ème} siècle, Alfred Maury et Hervé de Saint-Denis étudient le sommeil par le biais d'observations de leur propre sommeil.

Puis, à partir de 1937, la classification de Loomis et al. basée sur des critères électroencéphalographiques (EEG), établit cinq états de veille et de sommeil, allant de la veille au sommeil profond.

En 1953, Aserinsky, Dement et Kleitmann observent, chez l'enfant pendant la sieste, la survenue de mouvements oculaires rapides, grâce à l'électro-oculographe (EOG). Associée à l'électroencéphalographie, ils l'utilisent pour établir une classification distinguant quatre stades de sommeil sans mouvement oculaire rapide (non rapid eye movement sleep : Non-REM sleep) et un stade de sommeil avec mouvements oculaires rapides (rapid eye movement sleep : REM sleep).

Ensuite, en 1959, la découverte de l'atonie musculaire accompagnant le sommeil avec mouvements oculaires rapides (sommeil paradoxal) permet la création d'une nouvelle classification par Rechtschaffen et Kales. Elle est basée sur trois paramètres : EEG, EOG et l'activité musculaire (électro-myogramme : EMG). C'est cette classification qui est utilisée encore aujourd'hui pour l'analyse du sommeil.

Il est montré que les dormeurs réveillés au cours du sommeil paradoxal, mais pas au cours du sommeil lent, rapportent des récits de rêves.

Enfin, la polysomnographie associe l'enregistrement des paramètres du sommeil, EEG, EOG, EMG et des paramètres végétatifs (par exemple la mesure des mouvements des membres inférieurs et des paramètres cardiorespiratoires).

1.2.2. Les différentes techniques d'analyse du sommeil [3] [7] [8] [1]

Afin d'étudier le sommeil, les différentes phases qui le caractérisent ainsi que son déroulement, différentes techniques d'analyses sont à notre disposition.

1.2.2.1. La polysomnographie

La polysomnographie est un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, l'activité électroencéphalographique ainsi que plusieurs paramètres physiologiques tels que, principalement les mouvements des yeux et l'activité musculaire (figure 6).

⇒ **L'électroencéphalogramme (EEG)**

L'activité électrique des neurones peut être détectée grâce à des électrodes appliquées sur le cuir chevelu intact à des emplacements standards (figure 1). Ces électrodes, reliées à un dispositif d'enregistrement, mesurent les changements de potentiels électriques (ondes cérébrales), et permettent de les représenter par un tracé continu, qu'on appelle électroencéphalogramme.

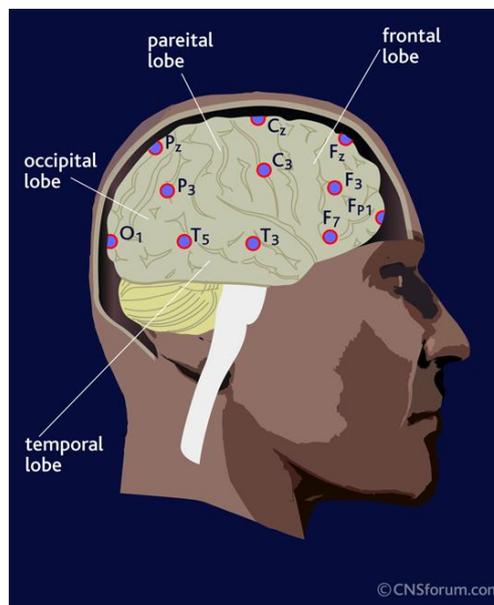


Figure 1 : **Disposition des électrodes lors d'un électroencéphalogramme** [9]

Les lettres indiquent leur position : F pour frontal, P pour pariétal, T pour temporal, O pour occipital et C pour central.

Chaque individu présente un tracé électroencéphalographique aussi unique que ses empreintes digitales. Chez l'Homme, on détecte néanmoins quatre phénomènes de base :

✓ **les ondes alpha (α)** (figure 2) : ce sont des ondes dont la fréquence est comprise entre 8 et 13 Hz et dont l'amplitude varie de 10 à 50 μ V. Elles sont typiquement enregistrées chez l'individu éveillé, yeux clos, détendu et caractérisent donc l'état de veille calme, le repos physiologique et mental. Ces ondes disparaissent lorsque l'attention est concentrée sur une activité précise et dès l'ouverture des yeux : c'est la réaction d'arrêt de Berger. Ce sont des ondes assez régulières, rythmiques et synchrones, localisées en région occipitale.

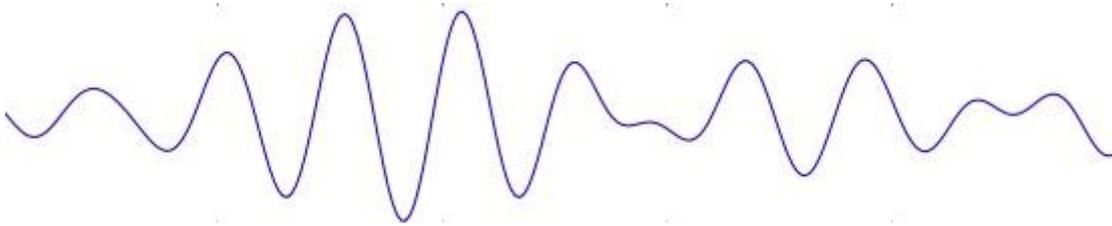


Figure 2 : **Ondes alpha (α)**

✓ **les ondes bêta (β)** (figure 3) : ce sont des ondes d'amplitude plus faible (30 μ V) et de fréquence allant de 14 à 60 Hz. Elles traduisent l'activité mentale et l'attention du sujet éveillé en alerte. Elles sont particulièrement retrouvées en régions fronto-pariétales. Ces ondes sont dites désynchronisées car plusieurs zones du cerveau sont autonomes.

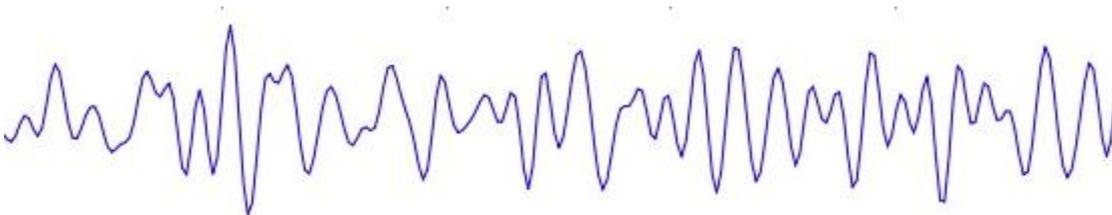


Figure 3 : **Ondes bêta (β)**

✓ **les ondes thêta (θ)** (figure 4) : ce sont des ondes allant de 4 à 7 Hz de fréquence et de 50 à 100 μ V d'amplitude. Courantes chez les enfants au cours du développement, elles sont considérées comme anormales chez l'adulte éveillé. On les remarque cependant pendant la phase d'endormissement, ainsi que pendant le sommeil paradoxal. On les associe aussi à l'activité limbique, celle de la mémoire et des émotions. Elles se rencontrent surtout sur les régions temporales.

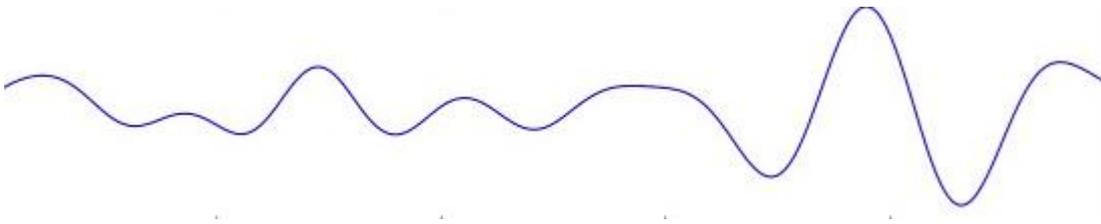


Figure 4 : **Ondes thêta (θ)**

✓ **les ondes delta (δ)** (figure 5) : ce sont des ondes de fréquence de 4 Hz ou moins et de forte amplitude (100 à 200 μ V). Elles surviennent pendant le sommeil profond et lorsque le système réticulaire activateur est amorti, comme au cours d'une anesthésie ou d'un coma. Elles indiquent une lésion cérébrale chez l'adulte éveillé.



Figure 5 : **Ondes delta (δ)**

✓ **les ondes sigma (σ)** : ce sont des ondes de 11 à 15 Hz de fréquence et de 50 à 150 μ V d'amplitude. Elles sont particulières car elles correspondent à un micro-événement spécial du sommeil appelé fuseau.

Les tracés électroencéphalographiques caractéristiques de l'état de veille active diffèrent de ceux qui apparaissent en période de détente ou pendant le sommeil profond. Des ondes cérébrales trop rapides (lors d'une peur par exemple) ou trop lentes (lors d'un coma) indiquent une perturbation des fonctions corticales. Puisque le cerveau émet des ondes même pendant le coma, l'absence d'onde cérébrale est un signe clinique de la mort.

Lors d'une polysomnographie, deux voies électroencéphalographiques sont nécessaires ; ceci grâce à cinq électrodes collées sur le cuir chevelu. Il s'agit de l'électro-oculogramme et de l'électro-myogramme.

⇒ L'électro-oculogramme (EOG) et l'électro-myogramme (EMG)

Afin de mieux étudier les différentes phases du sommeil, la polysomnographie comprend d'autres examens :

- **l'électro-oculographie** : il s'agit d'un examen de l'œil destiné à enregistrer le potentiel de repos de cet organe lors des mouvements oculaires. Ici, on l'utilise afin d'enregistrer les mouvements oculaires rapides qui sont une caractéristique d'une phase de sommeil appelée « REM sleep » ou sommeil paradoxal. Pour cela, on dispose de quatre électrodes sur la peau de chaque côté des yeux.

- **l'électro-myographie** : c'est un examen qui permet d'étudier l'activité des muscles et des nerfs. Ici, on l'utilise pour enregistrer l'activité électrique spontanée des muscles de la houppe du menton.

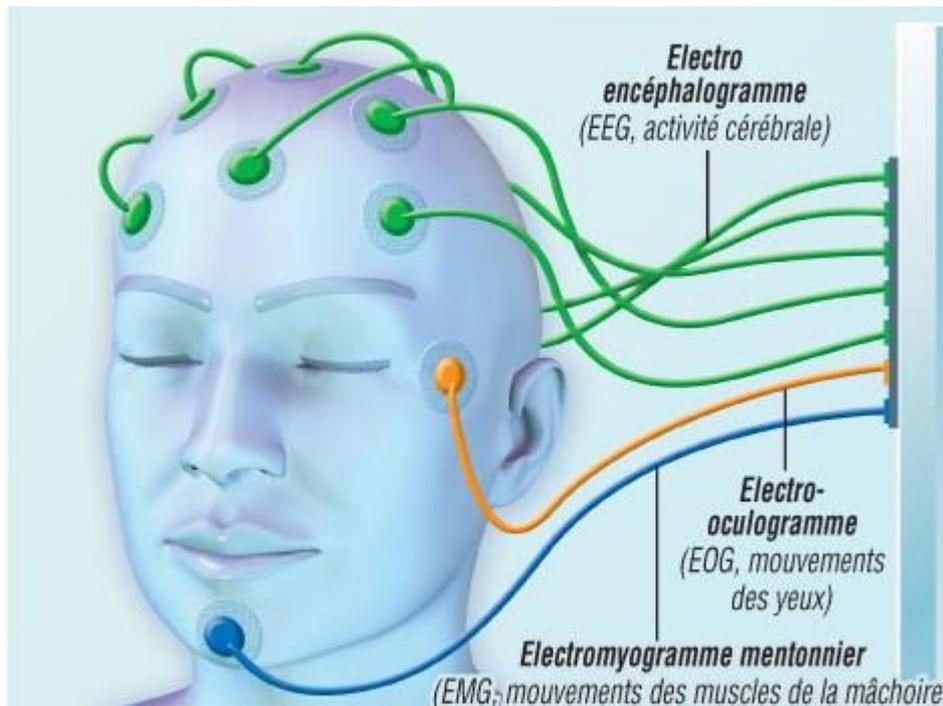


Figure 6 : Les différents types d'électrodes utilisées lors d'une polysomnographie [10]

1.2.2.2. L'actimétrie

L'actimétrie est un examen qui enregistre les mouvements du corps au moyen d'un petit boîtier appelé actimètre. Cet enregistreur, de la taille d'une montre (figure 7) stocke en mémoire le nombre et l'intensité des mouvements grâce à une cellule piézo-électrique sensible à l'accélération. Le patient porte l'actimètre au poignet, nuit et jour, pendant deux à trois semaines en général. Après cette période, le contenu de la mémoire est analysé par un ordinateur.

Cet examen fournit au médecin différentes informations telles que les horaires de coucher et de lever, les décalages entre la semaine et le week-end, le temps d'endormissement, le temps de sommeil total par 24 heures, le temps de sieste, les agitations nocturnes, etc.

L'actimétrie est donc utile pour avoir une approche objective du sommeil d'un patient. Cependant, cet outil n'est pas suffisant pour étudier en profondeur le sommeil car il manque de précision.



Figure 7 : **Exemple d'actimètre** [11]

1.2.3. Architecture physiologique de la veille et du sommeil [12] [3] [13] [1] [2]

L'analyse est basée sur les règles du manuel de Rechtschaffen et Kales. Elle distingue trois états : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

1.2.3.1. L'éveil ou état de veille

Il caractérise tous les moments conscients de notre vie et représente, chez l'adulte, près de deux tiers du temps. Cet état oscille de façon plus ou moins rapide entre des temps d'éveils actifs et des temps d'éveils passifs.

⇒ Au cours de la veille active :

- ✓ les yeux sont grands ouverts, brillants, très mobiles ;
- ✓ les gestes sont fréquents, rapides et précis ;
- ✓ le temps de réaction, à toutes les stimulations, est très court ;
- ✓ l'envie de communiquer et la facilité d'apprentissage sont importantes ;
- ✓ l'EEG montre une activité électrique cérébrale rapide, peu ample et irrégulière caractéristique des ondes β ;
- ✓ il est difficile de s'endormir au cours de cette période.

⇒ À la veille active succèdent de façon périodique des états de veille passive :

- ✓ les yeux sont moins vifs ;
- ✓ les gestes sont plus lents ;
- ✓ le temps de réaction aux stimuli extérieurs est plus long ;
- ✓ la personne est moins bavarde, plus distante, plus rêveuse et souvent plus frileuse ;
- ✓ elle a envie de se relaxer, de se détendre, de fermer les yeux et de s'endormir ;
- ✓ l'EEG, lorsque les yeux sont fermés, montre une activité électrique régulière, peu ample et plus lente caractéristique des ondes α ;
- ✓ cet état de veille est une porte ouverte sur le sommeil.

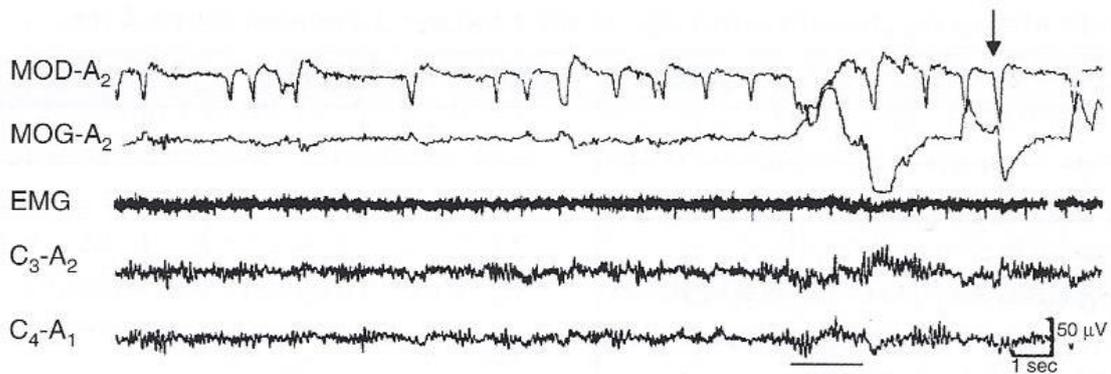


Figure 8 : **Exemple de tracé polysomnographique de veille** [2]

Légende : les deux dérivation $MOD-A_2$ et $MOG-A_2$ correspondent à l'électro-oculogramme (EOG), la dérivation EMG correspond à l'électro-myogramme (EMG) et les deux dérivation C_3-A_2 et C_4-A_1 correspondent à l'électroencéphalogramme (EEG).

L'activité observée sur la dérivation $MOD-A_2$ correspond à des mouvements de paupières caractéristiques. Un exemple typique est indiqué par la flèche. Sur les dérivation EEG, l'activité alpha (α) est quasi permanente. Un exemple de cette activité est souligné.

1.2.3.2. Le sommeil à ondes lentes (SOL)

Il est ainsi nommé car le tracé électroencéphalographique est fait d'ondes lentes : amples, régulières et de basses fréquences. On parle également de sommeil classique, synchronisé ou encore Non-REM sleep (pour Non-Rapid Eye Movements sleep c'est-à-dire sans mouvements oculaires rapides).

Un adulte s'endort presque toujours en sommeil lent et ce sommeil représente chaque nuit environ 75 à 80% du sommeil total, soit environ 6 heures pour une nuit de 8 heures.

Selon les critères physiologiques et électroencéphalographiques, ce sommeil peut être divisé en quatre stades, de profondeur croissante, numérotés de 1 à 4. [14] [15] [16] [17] [18]

→ Les stades 1 et 2 forment le sommeil lent léger :

❖ Le stade 1 ou l'endormissement

Il est observé lors de l'endormissement. Ce stade dure généralement de 3 à 12 minutes et apparaît lorsque la personne s'allonge et ferme les yeux.

Sur l'EEG, on remarque la disparition progressive du rythme alpha (α) et l'apparition des ondes thêta (θ), plus amples et de basses fréquences (4 à 7 Hz).

C'est la phase d'endormissement ou de pré-réveil durant laquelle le dormeur est réveillé par le moindre bruit. À l'interrogatoire, il ne se perçoit pas comme ayant dormi ou alors vaguement somnolent seulement.

Sur le plan physiologique, la température corporelle, la fréquence respiratoire et cardiaque, et la pression artérielle sont normales.

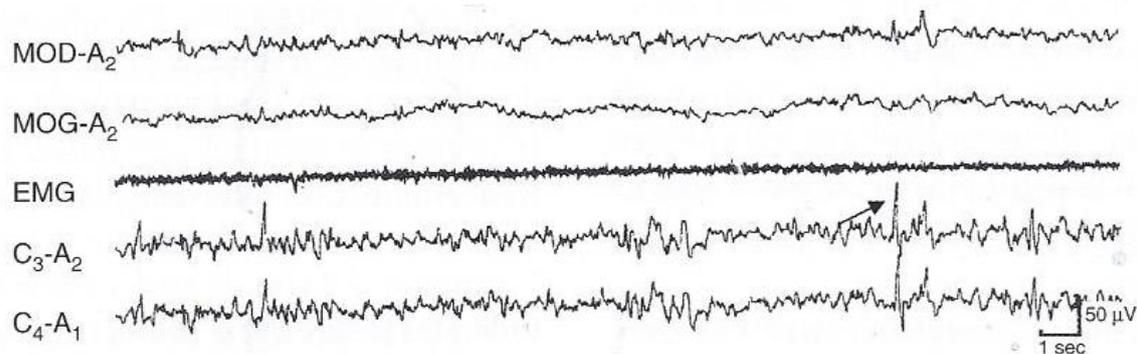


Figure 9 : **Exemple de tracé polysomnographique du stade 1 de sommeil**

Légende figure 8

On remarque une diminution nette des mouvements oculaires qui sont lents, le rythme θ sur l'EEG et une activité plus faible sur l'EMG.

❖ Le stade 2 ou le sommeil léger

Le stade 2, qui ne dure que 10 à 20 minutes au début de la nuit (mais augmente par la suite), représente cependant 50% d'une nuit de sommeil, soit environ 4 heures.

Il s'agit d'un sommeil léger lors duquel il persiste une certaine activité mentale.

Il est caractérisé par une activité EEG de fréquences mixtes, avec apparition de façon intermittente de graphoéléments particuliers : les fuseaux rapides ou spindles (fréquence comprise entre 12 et 16 Hz) et les complexes K.

Ces spindles sont des bouffées périodiques d'ondes σ , durant au moins 0,5 seconde et habituellement situés au niveau de la scissure de Rolando. Ces fuseaux sont produits par des interactions entre neurones thalamiques et corticaux, et exprimeraient les figures d'approfondissement du sommeil.

Les complexes K sont des ondes biphasiques avec une première composante négative et rapide et une deuxième composante positive, plus durable et de faible amplitude. Ils apparaissent le plus souvent en réponse à un stimulus sensoriel. Il est considéré comme un potentiel évoqué aspécifique et donc comme le témoin d'une réaction d'éveil avortée.

Les fuseaux sont interprétés comme des signes de sommeil de bonne qualité, alors que les complexes K apparaissent comme le signe d'une réaction d'autoprotection du sommeil. Ces deux phénomènes surviennent au moins une fois toutes les trois minutes.

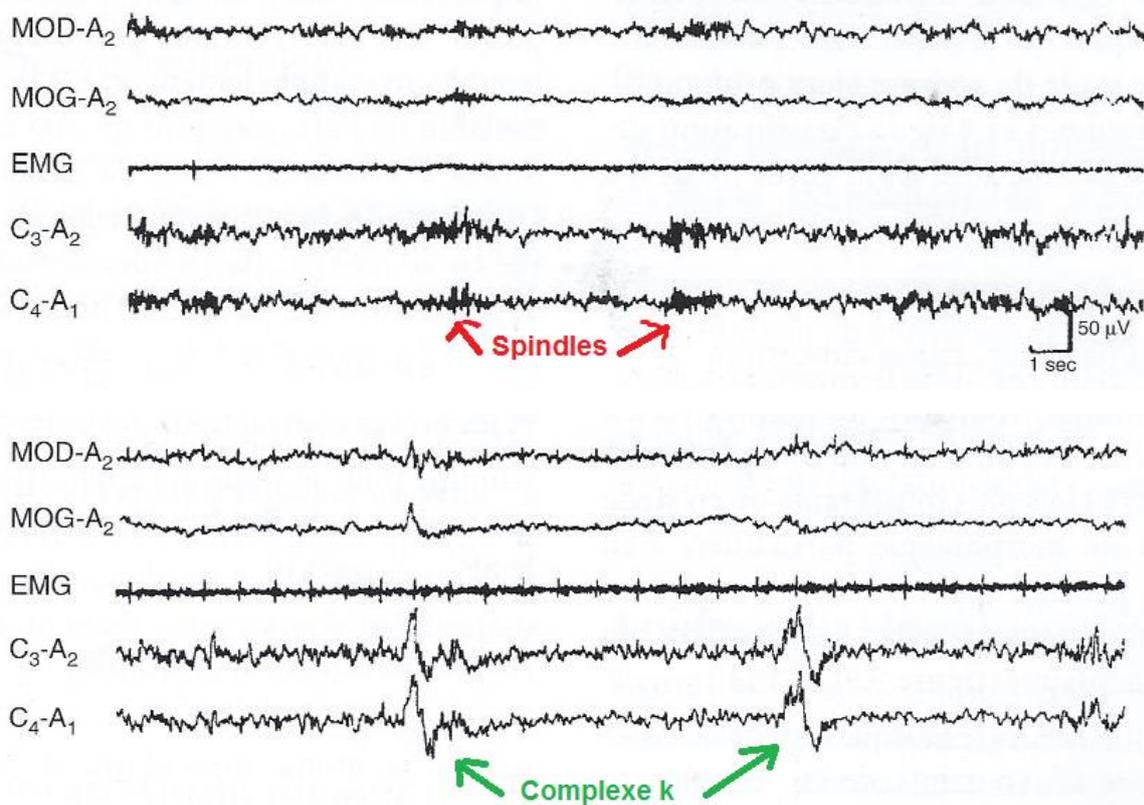


Figure 10 : Exemple de tracé polysomnographique du stade 2 de sommeil

Figure 8 pour la légende

On remarque peu de mouvements oculaires, les fuseaux de sommeil et les complexes K qui ponctuent les ondes θ sur l'EEG et une diminution de l'activité sur l'EMG.

Les complexes K viennent souvent artéfacter l'EOG alors qu'il n'y a pas de mouvement oculaire.

Sur le plan physiologique, le sommeil lent léger se caractérise par :

- une diminution de la température interne ;
- une légère diminution de la tension artérielle ;
- un rythme cardiaque régulier ;
- une réduction du tonus musculaire avec maintien d'un tonus de base ;
- peu ou pas de mouvements oculaires.

Il a été démontré que la perception du sommeil à ce stade est très subjective. En effet, si on réveille les patients, environ 50% des bons dormeurs et 80% des mauvais dormeurs pensaient ne pas dormir.

→ Les stades 3 et 4 forment le sommeil lent profond :

❖ **Le stade 3**

Ce stade dure environ 10 minutes lors de sa première apparition et représente 7% du temps de sommeil.

Il marque le passage du sommeil moyennement profond à profond. Sur l'EEG, les nombres de fuseaux et de complexes K diminuent tandis que l'amplitude des ondes continue à croître et leur fréquence de diminuer. Les ondes delta (δ) font leur apparition et constituent bientôt la moitié des ondes observées.

À ce stade, le dormeur est très peu réceptif aux stimuli extérieurs, à moins qu'ils ne soient très forts ou aient un sens particulier (les pleurs d'un bébé par exemple).

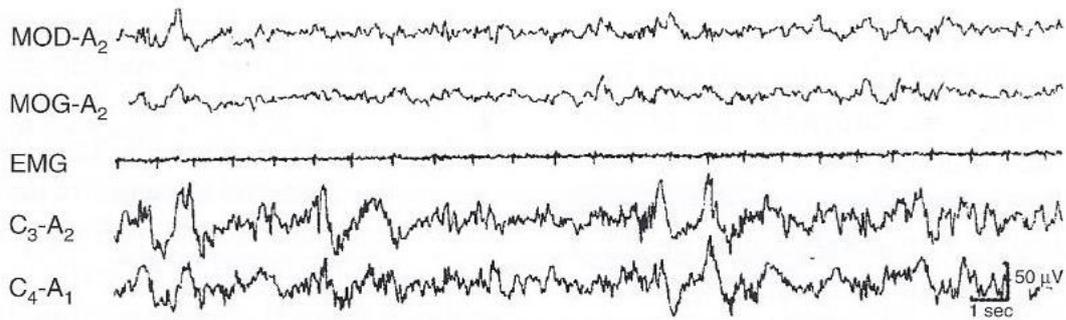


Figure 11 : **Exemple de tracé polysomnographique du stade 3 de sommeil**

Légende figure 8

On remarque sur les dérivations EOG une certaine activité, cependant, elle ne correspond pas à des mouvements oculaires mais à des interférences dues à une forte activité électrique au niveau de la région préfrontale. Sur l'EEG, on voit l'apparition des ondes δ et sur l'EMG, un tonus de base plus faible encore.

❖ **Le stade 4**

Ce stade dure environ 35 à 40 minutes lors de sa première apparition en début de nuit et représente 15 à 20% du temps total de sommeil. C'est le stade où le sommeil est le plus réparateur pour le corps et où le dormeur est le plus difficile à réveiller.

L'EEG présente une activité dominante de basses fréquences et d'amplitudes élevées : ce sont les ondes δ . Celles-ci reflèteraient une synchronisation de l'activité électrique des neurones corticaux. L'activité neuronale est globalement au plus bas.

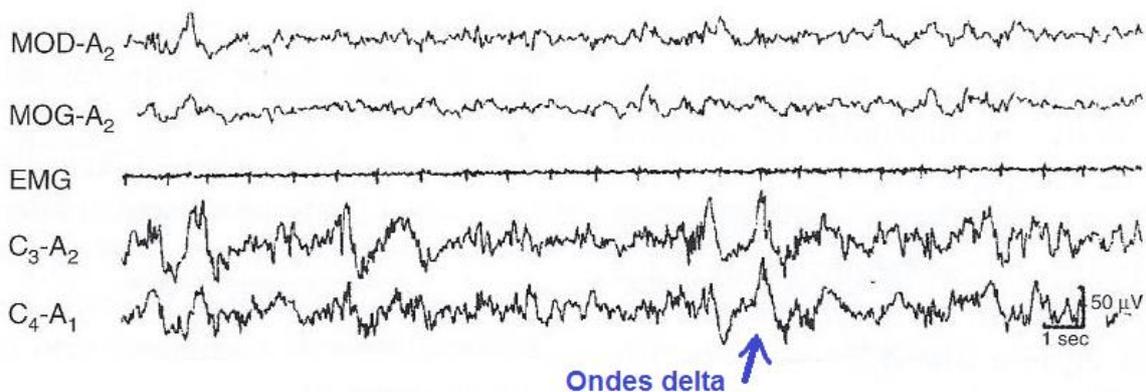


Figure 12 : **Exemple de tracé polysomnographique du stade 4 de sommeil**

Légende figure 8

On remarque sur les dérivations EOG une certaine activité, cependant, elle ne correspond pas à des mouvements oculaires mais à des interférences dues à une forte activité électrique au niveau de la région préfrontale. Sur l'EEG, on aura une dominance des ondes δ et sur l'EMG, le même tonus de base qu'au stade 3.

La différence entre les deux stades se fait sur leur durée de présence : 20 à 50% pour le stade 3 et plus de 50% pour le stade 4. Mais, le sommeil lent profond représente environ 25% du sommeil total, soit 2 heures par nuit.

Sur le plan physiologique, le sommeil lent profond est caractérisé par :

- une absence totale de mouvement oculaire ;
- un relâchement musculaire avec maintien d'un tonus de base ;
- un rythme cardiaque régulier et lent ;
- une fréquence respiratoire régulière et lente avec augmentation de l'ampliation ;
- une diminution de la tension artérielle ;
- la température interne est la même que pendant le sommeil lent léger ;
- une diminution du métabolisme de base avec baisse de la consommation d'oxygène et de glucose.

1.2.3.3. Le sommeil paradoxal (SP) [14] [15] [16] [17] [18] [19]

Le sommeil paradoxal, aussi appelé sommeil désynchronisé ou REM sleep, succède au sommeil lent. Il représente 20 à 25% du sommeil total soit près de deux heures par nuit.

Trois critères polygraphiques caractérisent ce sommeil :

- Sur l'EEG, on remarque l'apparition soudaine d'une activité désynchronisée, rapide et irrégulière qui rappelle l'activité de veille. Ce stade de sommeil est le plus profond ; en effet, il faut multiplier l'intensité des stimuli sonores trois à cinq fois pour réveiller le dormeur. Tout se passe comme si le sujet dormait alors que son cerveau est « réveillé ». Ce contraste entre le sujet complètement endormi et l'activité électrique corticale intense enregistrée sur l'EEG a été dénommé sommeil paradoxal par Monsieur Juvet Michel [20].

➤ L'EOG montre des mouvements oculaires rapides, c'est pourquoi les anglo-saxons nomment ce sommeil « REM sleep » (Rapid Eye Movements).

➤ Sur l'EMG de la houppe du menton, tout mouvement est complètement aboli, témoignant d'un effondrement du tonus musculaire. Le dormeur est complètement détendu, atone.

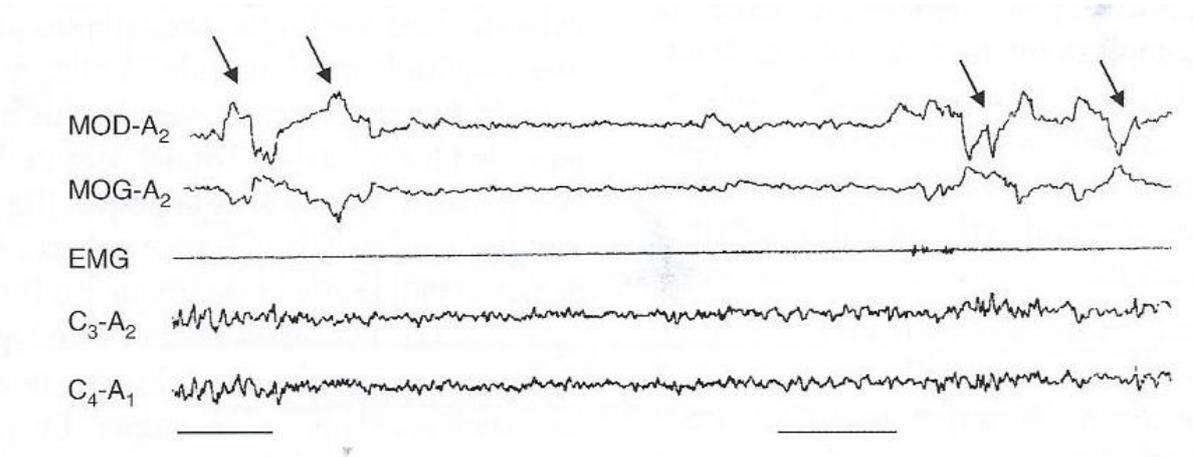


Figure 13 : **Exemple de tracé polysomnographique lors du sommeil paradoxal**

Légende figure 8

On remarque des mouvements oculaires rapides, ici représentés par des flèches, une atonie musculaire et des ondes en dents de scie (soulignées).

L'atonie des muscles squelettiques est nécessaire au diagnostic du sommeil paradoxal (SP). Toutefois, de brèves contractions (twiches) des extrémités peuvent se rencontrer (figure 14). Lorsque cette activité est importante, l'analyse du SP peut être délicate.

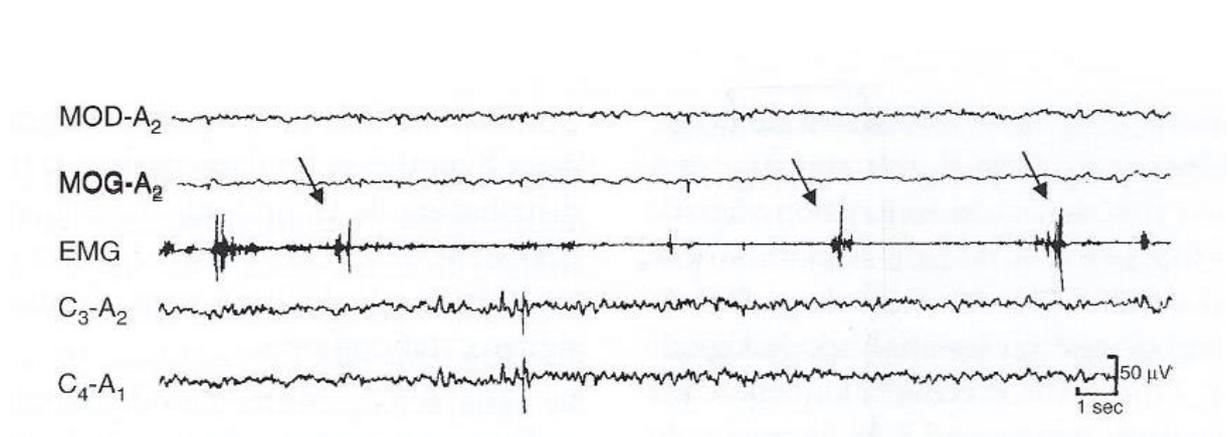


Figure 14 : **Exemple de tracé polysomnographique lors du sommeil paradoxal**

Légende figure 8

Nous remarquons ici les twiches (indiqués par des flèches).

Sur le plan physiologique, le sommeil paradoxal se caractérise par :

- une absence totale de thermorégulation ;
- une augmentation et une irrégularité de la fréquence cardiaque ;
- une augmentation de la fréquence respiratoire qui devient ataxique ;
- une augmentation de la consommation d'oxygène et de glucose par le cerveau (supérieure à celle du cerveau éveillé) ;
- une augmentation et une irrégularité de la pression artérielle ;
- une diminution de l'activité digestive ;
- une hypotonie musculaire intense, sauf pour les muscles oculaires ;
- une érection pénienne chez l'homme, un afflux de sang au niveau vaginal chez la femme. L'observation de l'érection pénienne chez l'homme lors du sommeil paradoxal est utile pour distinguer les impuissances psychologiques des impuissances organiques.

Remarque: au cours du sommeil paradoxal, tout se passe comme si la régulation homéostatique, chargée de maintenir la stabilité des grandes fonctions de l'organisme, fonctionnait mal.

Enfin, le sommeil paradoxal correspondrait à la phase onirique du sommeil, c'est-à-dire le sommeil du rêve. En effet, lorsqu'on réveille le dormeur pendant le sommeil paradoxal, il rapporte avoir rêvé dans presque 90% des cas, alors que le dormeur en phase de sommeil lent ne rapporte que très rarement des rêves. Les rêves du sommeil paradoxal sont détaillés, nets, imagés et très souvent chargés d'émotions. L'activité perçue sur l'EEG est donc le reflet d'une activité mentale intense, d'un véritable éveil cérébral. Cependant, ces rêves sont fugaces et rapidement effacés de la mémoire le matin venu, ce qui peut faire croire au dormeur qu'il n'a pas rêvé. Le dormeur ne se souviendra uniquement que des derniers rêves, juste avant le réveil.

1.3. Les mécanismes du sommeil [12] [21] [8] [22] [6] [13]

1.3.1. Physiologie du cycle veille-sommeil

On distingue un système d'éveil et un système de sommeil ajustés temporellement sur le cycle jour-nuit grâce au système circadien. De nombreuses structures cérébrales organisées en réseau sont impliquées dans la régulation de ce cycle. L'hypothalamus joue un rôle clé dans cette organisation.

1.3.1.1. Le système d'éveil :

Le système d'éveil comprend une structure hypothalamique à hypocrétine et 3 réseaux aminergiques auxquels s'ajoute un réseau cholinergique.

Il a tout d'abord été montré que la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur déclenchait un éveil hyperactif avec des comportements d'agressions. Il a ensuite été montré que l'hypothalamus postérieur contenait deux populations impliquées dans la genèse de l'éveil : les neurones histaminergiques et les neurones à orexines, encore appelés hypocrétines.

Les neurones histaminergiques se localisent dans le noyau tubéro-mammillaire situé à la surface ventrolatérale de l'hypothalamus postérieur. Ces neurones présentent une activité tonique lente pendant l'éveil et sont quasiment inactifs au cours du sommeil. C'est en 1998 que l'on a découvert les neurones à orexines/hypocrétines dans l'hypothalamus postérieur. Ces neurones se projettent sur l'ensemble du cerveau, en particulier sur les autres structures de l'éveil. Ils synthétisent 2 peptides de 33 et 28 acides aminés. Leur stimulation est éveillante et augmente la prise d'aliment, d'où leur nom (orexine). Leur séquence est proche de la sécrétine gastrique, d'où leur 2^{ème} nom, hypocrétine. Ces neurones se localisent dans la même région contenant l'hormone de mélanocortination et sont actifs pendant le sommeil paradoxal.

Les réseaux noradrénergiques et sérotoninergiques proviennent du locus cœruleus et des noyaux du raphé, situés dans le tronc cérébral. Ils se projettent aussi à l'ensemble du cortex.

S'y ajoute un réseau cholinergique dont les neurones se situent dans la région pédonculaire et pontique du tronc cérébral et dont les axones après relais au niveau de différents noyaux thalamiques se projettent vers le cortex.

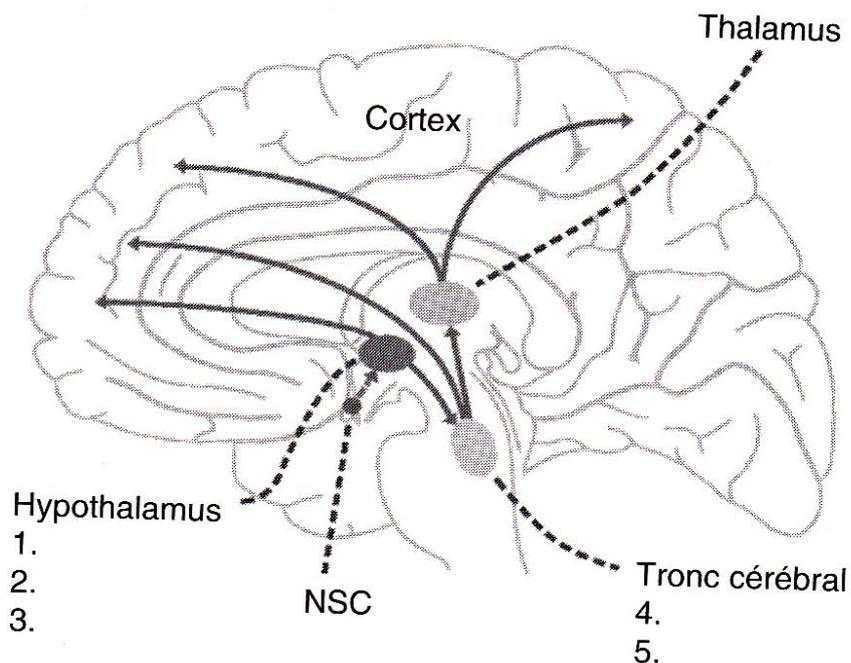


Figure 15 : **Principales structures cérébrales impliquées dans le contrôle des états de veille et de sommeil [8]**

L'hypothalamus joue un rôle central dans l'éveil avec le système à hypocrotine situé dans l'hypothalamus latéral (1) et le système histaminergique dans l'hypothalamus postérieur (2), et dans le sommeil avec la zone ventrolatérale antérieure et les médiateurs GABA et galanine (3). Le contrôle circadien s'exerce sur ces structures à partir du noyau suprachiasmatique (NSC). Les structures adrénnergiques (4) et sérotoninergiques (5) situées dans le tronc cérébral contrôlent l'activité cérébrale via divers noyaux thalamiques.

1.3.1.2. Le système du sommeil

Le système du sommeil est commandé par une zone de l'hypothalamus antérieur (dite ventro-latérale préoptique ou VLPO). Les médiateurs sont le GABA et la galanine, substances fortement inhibitrices. Les neurones de cette zone innervent l'ensemble des structures impliquées dans l'éveil. Les projections de cette zone sont donc inhibitrices, y compris les réseaux aminergiques et cholinergiques. Autrement dit, les systèmes d'éveil et de sommeil s'inhibent réciproquement.

1.3.2. Grand principe de régulation des états de veille et de sommeil

1.3.2.1. Rythme circadien

Comme tout organisme vivant, l'être humain possède un système interne de mesure du temps ou système circadien. Ce sont les neurones du noyau supra-chiasmatique (NSC), en se projetant à de nombreuses zones de l'hypothalamus, qui transmettent ainsi les informations temporelles.

L'exacte synchronisation du NSC sur 24 heures dépend de la lumière. L'activité rythmique du NSC est synchronisée grâce aux informations lumineuses transmises directement à partir de la rétine. Le NSC contrôle la sécrétion de la mélatonine, ou hormone du sommeil, par la glande pinéale, ou épiphyse, grâce à l'information lumineuse transmise par une voie complexe, passant par la moelle épinière thoracique et le ganglion sympathique cervical supérieur.

La sécrétion est inhibée par la lumière et donc ne se fait que pendant la période d'obscurité. Le niveau circulant de mélatonine représente un marqueur interne de la durée de la nuit.

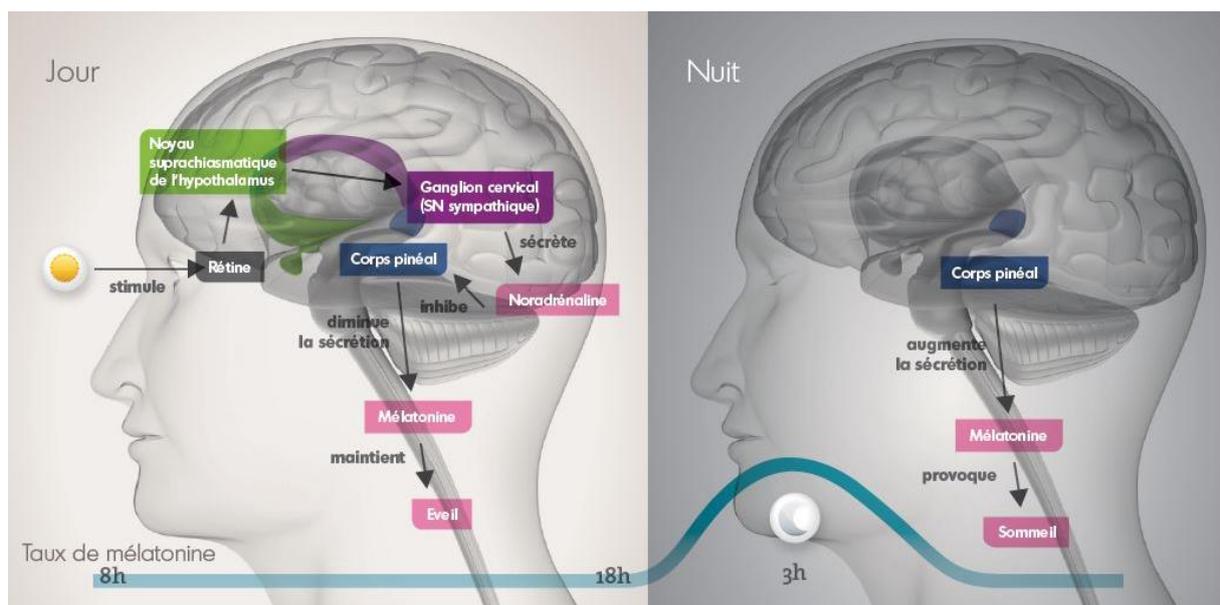


Figure 16 : Alternance veille-sommeil contrôlée par la production de mélatonine [23]

D'autres facteurs secondaires de synchronisation ont été mis en évidence. Après la lumière, il s'agit de la synchronisation socioécologique. Il correspond à notre sens de l'heure, à l'activité du monde qui nous entoure et à la signification que cela a pour nous.

1.3.2.2. Processus homéostatique

Ce processus régule le sommeil non-REM. Plus le nombre d'heure de veille est important, plus il existe une pression à générer du sommeil non-REM. Un médiateur potentiel est l'adénosine, issu du catabolisme de l'ATP. Le métabolisme neuronal augmenté durant une veille prolongée va diminuer la réserve en glycogène et augmenter l'adénosine extracellulaire. Ceci va avoir un effet sur les systèmes impliqués dans le sommeil. En effet, la caféine, substance éveillante la plus couramment utilisée, agit comme antagoniste de l'adénosine. La valériane, couramment utilisée en phytothérapie pour ses vertus sédatives, agit comme agoniste sur le récepteur à l'adénosine.

En résumé, on pourrait comparer le système veille-sommeil à un interrupteur à 2 positions (veille ou sommeil) (figure 17). Selon le moment du nyctémère, l'une ou l'autre position est privilégiée sous l'influence du système circadien. En effet, l'interrupteur est en position éveil lorsque le système hypothalamique à hypocrétine est activé et stimule le réseau histaminergique, lequel en retour inhibe le système de sommeil. L'interrupteur bascule en position sommeil, quand l'activité du système d'éveil diminue sous l'influence d'informations homéostatiques que nous ne développerons pas.

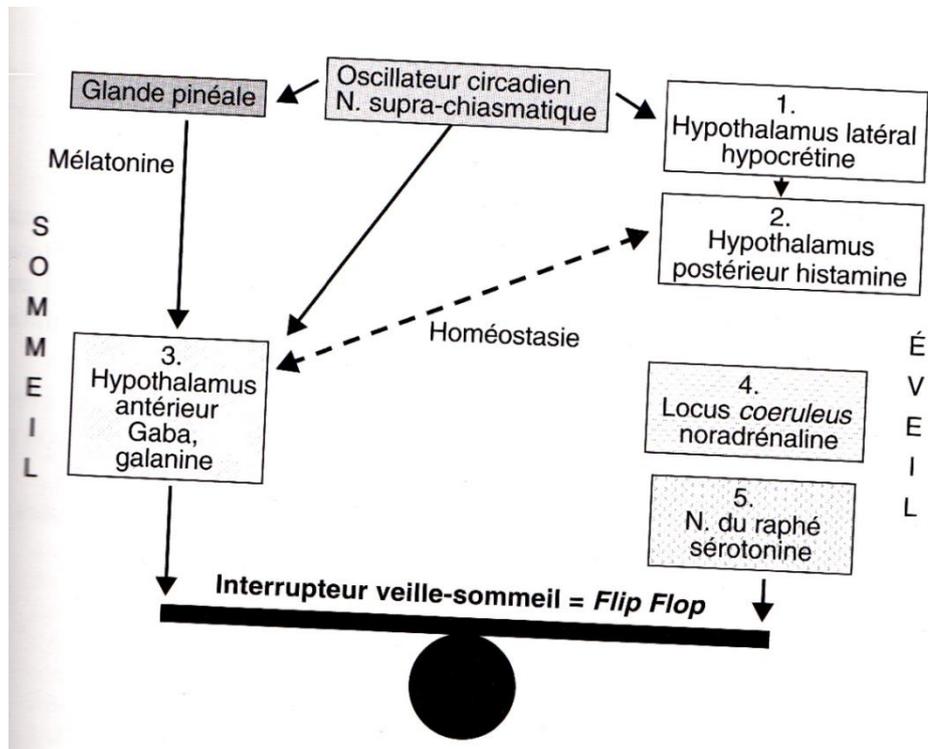


Figure 17 : **Système veille-sommeil : un interrupteur à 2 positions**

Selon le moment du nyctémère, l'une ou l'autre position est privilégiée sous l'influence du système circadien. Cette influence s'exerce essentiellement au niveau hypothalamique pour l'éveil par le biais des systèmes à hypocréatine et à histamine, et pour le sommeil par le système à GABA et galanine. Les systèmes d'éveil et de sommeil s'inhibent réciproquement dans le cadre d'une régulation homéostatique. (Les chiffres correspondent aux numéros des structures de la figure 15).

1.4. Organisation du sommeil humain [3] [24] [21] [25]

1.4.1. La représentation graphique du sommeil

La représentation graphique du sommeil se fait par hypnogramme (figure 18). Celui-ci permet de visualiser la succession des stades du sommeil au cours de la nuit. Il permet de définir les différents stades du sommeil et son organisation cyclique. Cette représentation permet également de renseigner sur la durée de chaque cycle ou de chaque stade.

Par ailleurs, l'hypnogramme révèle l'existence ou non d'une insomnie par discontinuité des graphiques, renseignant si l'insomnie a touché le sommeil lent ou le sommeil paradoxal.

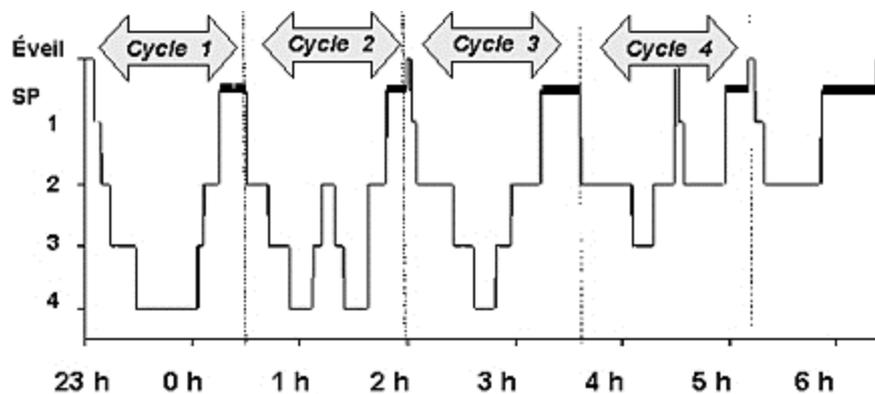


Figure 18 : **Exemple d'hypnogramme** [26]

1.4.2. Organisation temporelle du sommeil de l'adulte jeune [14] [19] [27]

Le besoin de sommeil survient généralement chaque soir à la même heure. Cela se manifeste par des bâillements, des clignements des paupières ainsi qu'une sensation de fatigue, de faible activité mentale et parfois de froid. Si la personne résiste au sommeil, l'envie de dormir passe au bout d'un quart d'heure et revient une à deux heures plus tard. [27]

L'étude de l'hypnogramme normal d'un jeune adulte (figure 19) est le support idéal pour expliquer le déroulement d'une nuit de sommeil.

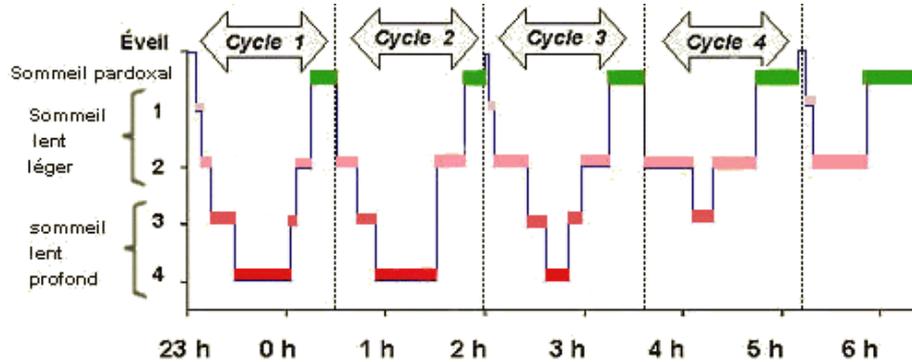


Figure 19 : **Hypnogramme normal simplifié d'un jeune adulte** [26]

Après l'endormissement, le dormeur entre dans une phase de sommeil lent qui dure un peu plus d'une heure. Le sommeil s'approfondit progressivement du stade 1 au stade 4 ; ce dernier étant atteint 25 minutes plus tard.

Après 35 minutes de stade 4, le sommeil lent est brusquement interrompu par une phase de sommeil paradoxal d'une dizaine de minutes. On remarque tout de même que le dormeur repasse très brièvement par le stade 3 puis le stade 2 avant le sommeil paradoxal (SP).

Le 1^{er} cycle s'achève à la fin du SP et un 2^{ème} cycle démarre par une nouvelle phase de SOL qui s'approfondit du stade 2 au stade 4. Celle-ci est également interrompue par une phase de SP après un passage au stade 2. Le 2^{ème} cycle fait alors place à un 3^{ème} et ainsi de suite.

Le sommeil est donc organisé en cycles comportant une phase de SOL puis une phase de SP. Chaque cycle dure entre 90 et 120 minutes et une nuit normale en comporte quatre à six, selon la durée du sommeil.

Au fur et à mesure que la nuit avance, la composition des cycles va évoluer. Les phases de SP deviennent de plus en plus longues, tandis que les phases de sommeil lent profond raccourcissent. Les 1^{ères} heures du sommeil sont ainsi plutôt consacrées au SOL alors que les dernières privilégient le SP.

Au cours d'une nuit normale, le sommeil lent léger (stade 1 et 2) représente environ 50% de la durée totale du sommeil (soit environ 4 heures) tandis que le sommeil lent profond (stade 3 et 4) et le sommeil paradoxal en représentent chacun 25% (soit environ 2 heures).

La fin de chaque période de sommeil paradoxal est marquée par une très courte phase de pré-éveil (phase de latence), lors de laquelle l'éveil sera très facile. Cependant, si aucune stimulation particulière n'interrompt le sommeil, le dormeur enchaîne un nouveau cycle.

Notons que quelque soit le stade de sommeil, la présence de brefs éveils est tout à fait normale (figure 20). La plupart du temps, le dormeur ne s'en souvient pas le matin au lever. Mais il arrive que certaines personnes, notamment les personnes âgées, ne se souviennent que de ces éveils et croient qu'elles n'ont « pas fermé l'œil de la nuit ».

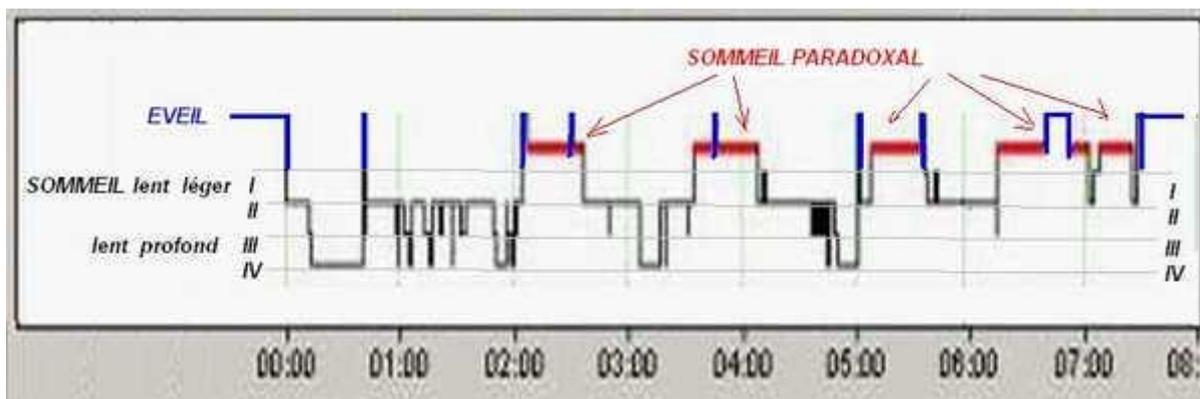


Figure 20 : **Hypnogramme normal d'un jeune adulte** [28]

On remarque les nombreux micro-éveils (en bleu) qui n'ont pas d'influence sur le bon déroulement du sommeil. On voit que le déroulement du sommeil n'est pas aussi régulier qu'on pourrait le penser, bien qu'il soit normal. En effet, chaque personne est unique et de nombreux facteurs influencent le sommeil.

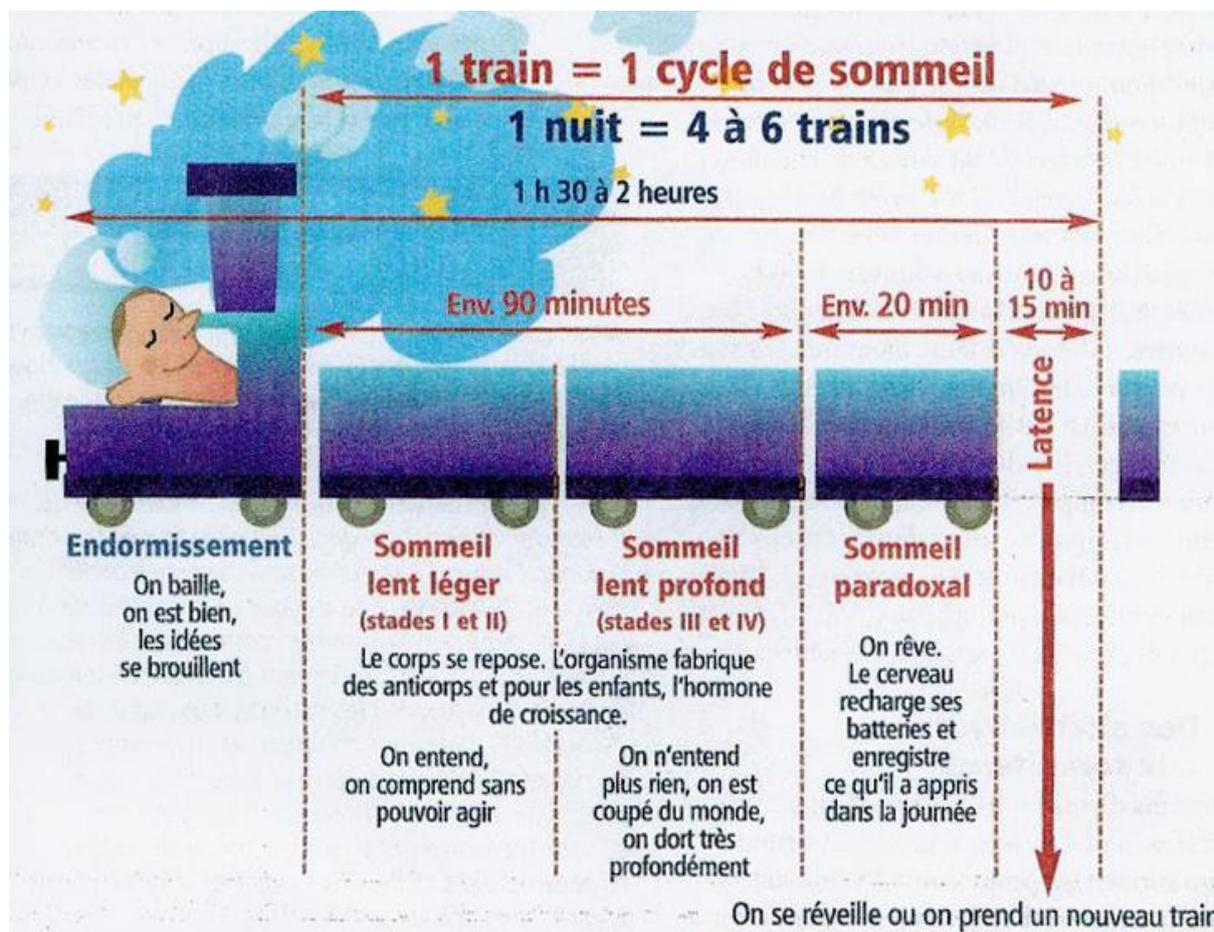


Figure 21 : **Représentation du déroulement du sommeil sous la forme d'un « train de sommeil »** [29]

Cette représentation, bien que simpliste, permet de bien comprendre le déroulement d'une nuit de sommeil.

1.4.3. Facteurs modifiant la distribution des stades de sommeil [30] [31] [22]

1.4.3.1. La durée du sommeil

Chaque individu a une durée de sommeil qui lui est propre. En clinique, on distingue aisément les courts et les longs dormeurs.

Les courts dormeurs, environ 10% de la population adulte, se caractérisent par un besoin quotidien de sommeil inférieur à 6 heures, sans changement manifeste lors des week-ends et des vacances.

Les longs dormeurs ont besoin d'au moins 9 heures de sommeil quotidien, mais à la différence des hypersomniaques, ils ne se plaignent ni de somnolence ni de fatigue dans la journée. On estime leur proportion à environ 15% de la population adulte.

Cette caractéristique est en relation avec la régulation homéostatique des états de veille et de sommeil.

	Courts dormeurs <6h	Longs dormeurs ≥ 9h
Stade 1	↘	↗
Stade 2	↘	↗
Stade 3	=	=
Stade 4	=	=
Sommeil paradoxal	↘	↗

Tableau 1 : **Différence architecturale du sommeil entre un court et long dormeur**

1.4.3.2. Le rythme circadien

En fonction des horaires préférentiels de sommeil du sujet, on distingue les sujets « du matin » et ceux « du soir ». La qualité du sommeil lent profond est peu affectée par l'heure du coucher. À l'inverse, celle du sommeil paradoxal dépend de l'heure du coucher. En effet, la fin de nuit et les premières heures matinales sont très propices au sommeil paradoxal.

La durée du sommeil dépend également de l'heure du coucher. En effet, un coucher entre 19 heures et 21 heures entraînera un sommeil de longue durée (9h). À l'inverse, un coucher matinal provoquera un sommeil bref (4 à 5h).

1.4.3.3. Le bruit ambiant

1.4.3.4. La consommation de différentes drogues (benzodiazépines, alcool, café...)

1.4.3.5. L'âge [30]

L'âge est un facteur important, modifiant sensiblement l'hypnogramme tout au long de notre vie. En effet, à l'âge avancé, le sommeil est plus morcelé avec une augmentation des micro-éveils, des éveils et donc des changements de stades durant la nuit. Le temps total de sommeil est réduit, de même que l'efficacité du sommeil en relation avec une augmentation du temps passé au lit. Le sommeil lent profond est diminué par rapport au sommeil lent léger.

PARAMETRES DU SOMMEIL	MODIFICATIONS
Temps total de sommeil	Diminué
Latence de sommeil	Inchangée
Temps éveillé après l'endormissement	Augmenté
Efficacité du sommeil	Diminué
Sommeil lent léger	Augmenté
Sommeil lent profond	Diminué
Sommeil paradoxal	Diminué

Tableau 2 : **Modifications physiologique du sommeil avec l'âge**

2. Insomnies et médicaments hypnotiques

Introduction [32] [3] [8]

Les troubles du sommeil constituent un important problème de santé publique, tant par leur fréquence que par leurs répercussions humaines, sociales et économiques.

L'insomnie et la consommation d'hypnotiques sont en constante augmentation dans la plupart des pays occidentaux.

Un tiers de la population générale manifeste des symptômes d'insomnie. En France, entre 20% et 30% de la population adulte connaissent une insomnie dite faible à modérée et 10% souffrent d'insomnie sévère. Cette pathologie toucherait environ la moitié des consultants en médecine générale.

La prévalence de l'insomnie est supérieure chez les femmes et les personnes âgées. En effet, en France, le ratio Femme/Homme est de 1,6 pour l'insomnie transitoire contre 1,9 pour l'insomnie sévère. Des études menées montrent que le sommeil se modifie lorsque le sujet avance en âge. En effet, la durée de sommeil nocturne diminue, les horaires veille/sommeil se modifient, la latence d'endormissement augmente et le temps passé au lit s'allonge. L'état de santé et les habitudes de sommeil sont en partie responsables des insomnies des personnes âgées.

En ce qui concerne la prise en charge, une étude réalisée en Bourgogne montre que l'automédication est pratiquée par un quart des patients souffrant d'insomnie :

- ✓ 37% utilisent la phytothérapie ;
- ✓ 27% utilisent les psychotropes ;
- ✓ enfin 13% ont recours à l'alcool.

Selon cette même étude, les médicaments les plus prescrits sont les hypnotiques et les anxiolytiques devant les antidépresseurs ou les neuroleptiques. Une autre étude révèle que moins d'un tiers des patients prenant régulièrement un hypnotique ont tenté un sevrage.

Enfin le coût direct de la prise en charge de l'insomnie a été estimé à 1,6 milliards d'euros en 1995, et ne cesse de croître ces dernières années. Le retentissement sur la vie quotidienne des patients et les conséquences socio-professionnelles sont à l'origine d'un coût indirect qu'il faut également considérer.

2.1. Insomnies

2.1.1. Définition [33] [8] [3] [1] [13] [2]

L'insomnie se définit comme une insuffisance ressentie de l'installation ou du maintien du sommeil, ou encore d'une mauvaise qualité restauratrice de celui-ci. Elle est associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, troubles de l'attention et de la mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation des tâches, chutes de personnes âgées, etc. L'insomnie a donc des effets néfastes sur la qualité de vie, les performances et la morbidité.

Du fait de la variabilité inter- et intra-individuelle, il est difficile de définir l'insomnie suivant des critères objectifs tels que la latence ou la durée totale de sommeil. En effet, une personne qui dort peu ou mal n'est pas forcément insomniaque : il existe des « petits » dormeurs et des personnes qui raccourcissent leur durée de sommeil sans conséquence diurne. Ce sont les notions de plainte et les conséquences qui définissent l'insomnie.

Selon l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) et l'ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders), les critères généraux de l'insomnie sont les suivants:

- le patient rapporte une ou plusieurs des plaintes suivantes :
 - difficulté à s'endormir (insomnie initiale) ;
 - difficulté à rester endormi (insomnie de maintien) ;
 - réveil trop précoce (insomnie terminale) ;
 - sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité.

Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.

- au moins un des symptômes suivants relatifs au trouble du sommeil est rapporté par le patient :
 - fatigue ;
 - baisse d'attention, de concentration ou de mémoire ;
 - dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire ;
 - irritabilité, instabilité d'humeur ;

- somnolence diurne ;
- baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative ;
- tendance aux erreurs, accidents au travail ou lors de la conduite automobile ;
- maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux ;
- préoccupations et soucis à propos du sommeil.

Parfois, l'insomnie résulte du décalage entre le vécu subjectif du sommeil (délai d'endormissement, continuité et durée) et les attentes en termes de satisfaction et d'efficacité (sensation de repos, performance et vigilance diurne). On constate, par exemple, que les insomniaques ont tendance à surestimer leur latence d'endormissement et à sous-estimer leur durée totale de sommeil.

2.1.2. Classification [3] [34] [35] [36]

L'insomnie peut être classée selon plusieurs critères : sa durée, sa sévérité, sa quantité, sa qualité ou encore selon la présence ou non de comorbidité. Il existe donc plusieurs classifications. Aujourd'hui, trois principaux systèmes nosologiques proposent une définition et des critères diagnostiques de l'insomnie :

- ❖ le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème éd. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-IV-TR
- ❖ la classification internationale des troubles du sommeil, 2ème éd. ICSD-2
- ❖ la classification internationale des maladies, 10^{ème} éd. CIM-10

Malgré une apparente similarité, la définition et la catégorisation des différents sous-types d'insomnie varient d'un système à l'autre et, comme le montre le tableau 3, les critères minimaux de l'insomnie varient eux aussi d'une nosologie à l'autre.

DSM-IV-TR (APA, 2000) [21]	ICSD-2 (AASM, 2005) [22]	CIM-10 (OMS, 1992) [23]
<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un sommeil non réparateur, pour une période d'au moins un mois</p> <p>La perturbation du sommeil (ou la fatigue qui lui est associée) cause une détresse cliniquement significative qui nuit au fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants de la vie</p>	<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un éveil trop précoce, ou d'un sommeil chroniquement non réparateur ou de mauvaise qualité</p> <p>La perturbation du sommeil survient malgré une opportunité et des circonstances de sommeil adéquates</p> <p>Au moins une des manifestations négatives suivantes est rapportée par le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatigue ou malaise - trouble de l'attention, de la concentration ou de la mémoire - dysfonctionnement social ou professionnel ou mauvaises performances scolaires - troubles de l'humeur ou irritabilité - somnolence diurne - diminution de la motivation, de l'énergie ou de l'initiative - propension aux erreurs ou aux accidents du travail ou au volant - tension, céphalées, symptômes gastro-intestinaux en réponse au manque de sommeil - soucis ou inquiétudes au sujet du sommeil 	<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un sommeil de mauvaise qualité</p> <p>La perturbation du sommeil survient au moins 3 jours par semaine depuis au moins un mois</p> <p>Préoccupation par le manque de sommeil et souci excessif concernant ses conséquences durant la nuit et le jour</p> <p>La quantité et/ou la qualité insatisfaisante du sommeil causent une détresse marquée ou interfèrent avec le fonctionnement social ou professionnel</p>

Tableau 3 : Critères minimaux de l'insomnie selon trois nosologies principales [1]

L'ICSD-2 (révisée en 2004) étant la plus récente, nous l'avons prise pour exemple. Les troubles du sommeil sont classés selon une approche de type phénoménologique.

Insomnies	Insomnie occasionnelle et d'ajustement
	Insomnie psycho-pathologique
	Insomnie paradoxale
	Insomnie idiopathique
	Insomnie liée à une pathologie psychiatrique
	Insomnie due à une drogue ou à une substance
	Insomnie liée à une pathologie physique
Troubles du sommeil relatifs à la respiration	
Hypersomnies d'origine centrale	
Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens	
Parasomnies	
Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux	
Autres troubles du sommeil	

Tableau 4 : **Les insomnies telles qu'elles sont décrites selon l'ISCD-2** [37] [38]

Les insomnies sont aussi classées selon la durée des symptômes. On distingue alors les insomnies transitoires, celles de courtes durées et les insomnies chroniques.

TYPE D'INSOMNIE	DURÉE DES SYMPTÔMES
Insomnie transitoire	Moins d'une semaine
Insomnie de courte durée	Entre une semaine et trois mois
Insomnie chronique ou de longue durée	Plus d'un mois

Tableau 5 : **Les différents types d'insomnies selon la durée des symptômes** [8]

Certaines insomnies occasionnelles ou de courtes durées peuvent devenir chroniques et, à l'inverse, certaines insomnies chroniques peuvent avoir un caractère inconstant donc intermittent et récurrent.

2.1.3. Les différentes formes d'insomnies

2.1.3.1. L'insomnie d'ajustement

Il s'agit d'une insomnie occasionnelle, transitoire ou de courte durée, d'une durée de quelques jours à trois mois. On l'appelle encore insomnie liée au stress. Ce type concernerait 15 à 20% des insomnies de l'adulte. Pouvant survenir à n'importe quel âge, elle est cependant plus répandue chez les femmes et les personnes âgées que chez les hommes et les jeunes adultes ou les enfants.

L'insomnie d'ajustement est liée à un évènement stressant ou à une situation nouvelle équivalant à un stress (un deuil, une séparation, des soucis familiaux ou professionnels, un accident, un examen ou encore un stress physique occasionnel : douleur aiguë, etc.). L'insomnie d'ajustement peut également être causée par des émotions positives. Elle ne durera pas plus de quelques nuits. En général, le patient est capable d'identifier la source de son stress, ce qui facilite le diagnostic et le traitement.

Les conséquences de l'insomnie d'ajustement sont les mêmes que pour toutes les insomnies et peuvent parfois, dans certains cas, conduire à une dépression. En raison de son caractère transitoire, il n'y a généralement pas de complication sérieuse. Cependant, il est possible d'évoluer vers une insomnie psychophysiologique.

La polysomnographie n'aide pas au diagnostic de l'insomnie d'ajustement, étant donné que les effets du stress varient d'une personne à une autre. Afin de poser un diagnostic sûr, il est important de procéder à un entretien diagnostique et à une évaluation psychologique.

L'insomnie d'ajustement se résout en général spontanément lorsque le stress se dissipe ou lorsque la personne s'adapte au changement. Il arrive parfois que celle-ci persiste jusqu'à même se chroniciser, il est alors important d'exclure toute pathologie psychiatrique ou organique avant de mettre en place un traitement.

C'est pourquoi, il est primordial de trouver la cause du stress, de proposer éventuellement une aide psychologique ou des séances de relaxation, de renforcer l'hygiène du sommeil et de rassurer le patient sur le caractère transitoire de son insomnie.

Un sédatif léger peut être conseillé, et parfois, si cela est nécessaire, la prescription d'un hypnotique, pour une période très limitée et à la dose minimale efficace, peut être envisagée.

2.1.3.2. Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate

Cette forme d'insomnie est présente chez 1 à 2% des adolescents et des jeunes adultes et représente 5 à 10% des insomnies. Il faut savoir que cette insomnie n'est pas diagnostiquée chez les enfants. Ceci s'explique par le fait que les enfants obéissent aux règles imposées par leurs parents.

Cette insomnie est liée à des activités impropres au maintien d'une bonne qualité du sommeil. L'ICSD en reconnaît deux catégories principales :

- les activités entraînant une augmentation de l'éveil ;
- les activités s'opposant à une bonne organisation du sommeil.

Parmi les premières, il faut retenir l'utilisation de substances telles que la caféine ou l'alcool, l'excitation provoquée par des exercices physiques vigoureux à proximité de l'heure du coucher, un travail intellectuel intense poursuivi jusqu'à une heure tardive de la nuit, des sorties nocturnes, etc. Certains facteurs environnementaux peuvent également entraîner une augmentation de l'éveil. Il s'agit, par exemple, du bruit, une température inadaptée, un environnement inhabituel ou inadapté ou encore la lumière.

Parmi les secondes, des variations trop grandes de l'heure du coucher ou du lever, trop de temps passé au lit, des siestes dans la journée peuvent entrer en ligne de compte.

Ces facteurs peuvent aussi bien donner lieu à une insomnie occasionnelle ou à court terme qu'à une insomnie chronique s'ils sont présents de façon durable. Ils doivent toujours être recherchés, quel que soit le type d'insomnie, leur présence étant apte à majorer une insomnie d'une autre cause.

À l'examen polysomnographique, on constate une augmentation de la latence d'endormissement, des éveils nocturnes fréquents, un réveil précoce le matin, une qualité de sommeil insuffisante et des somnolences diurnes. Lors de cet examen, la sévérité de l'insomnie peut être atténuée car l'environnement du laboratoire de sommeil est favorable à une bonne nuit de sommeil.

Les conséquences de ce type d'insomnie sont les mêmes que pour les autres. Les complications sont une dépendance à l'alcool, à la caféine voire le développement d'une

insomnie psychophysiologique. Il faut alors rééduquer le patient, lui apprendre les conduites à tenir pour une meilleure hygiène de sommeil et éventuellement lui proposer des séances de relaxation. La prescription de médicaments n'est pas utile tant que les mesures hygiéno-diététiques adaptées pour un meilleur sommeil ne sont pas appliquées.

2.1.3.3. Les insomnies chroniques sans comorbidité

2.1.3.3.1. **L'insomnie psychophysiologique (conditionnée ou « apprise »)**

Représentant environ 15% des insomnies, l'insomnie psychophysiologique est rare dans l'enfance, elle débute entre 20 et 35 ans (surtout chez les femmes) mais est bien souvent détectée plus tard. Cette insomnie, sans traitement, peut durer des années voire des dizaines d'années.

L'insomnie psychophysiologique débute à l'occasion d'une situation déclenchante banale ou stressante et associe anxiété somatisée avec un conditionnement négatif à l'égard du sommeil. L'état de tension somatisée s'exprime par un tonus musculaire accru, une vasoconstriction périphérique augmentée, une résistance cutanée élevée, des fréquences respiratoire et cardiaque accrues.

Le début de cette insomnie est rarement brutal mais plus souvent insidieux. On retrouve souvent au début de l'insomnie une cause tout à fait identifiable psychologique ou organique : douleur, examen, licenciement, travail de nuit, etc.

Dans un premier temps, la personne est confrontée à des expériences répétées de nuits perturbées par des causes bien identifiables. Peu à peu, le conditionnement mental se traduit principalement par une préoccupation excessive de l'incapacité à dormir. Le sujet tend à lutter pour s'endormir ce qui crée un cercle vicieux puisque, plus il lutte pour s'endormir, et moins il a de chance d'y parvenir.

L'insomnie induit alors une réaction phobique envers tout ce qui est associé au coucher : le seul fait de se brosser les dents, de s'étendre sur le lit, d'éteindre les lumières s'associe à une crainte de ne pas s'endormir.

Cependant, on remarque que le patient s'endort facilement lorsqu'il n'essaye pas de le faire (en regardant la télévision, en lisant, en conduisant, etc.) ou lorsqu'il change d'environnement (lorsqu'il dort sur le canapé du salon, etc.). Ceci parce qu'il a associé l'insomnie à sa chambre ou aux rituels précédant le coucher. Son environnement habituel et les gestes du quotidien deviennent alors une source de stress et le cercle vicieux se met en place (figure 22).

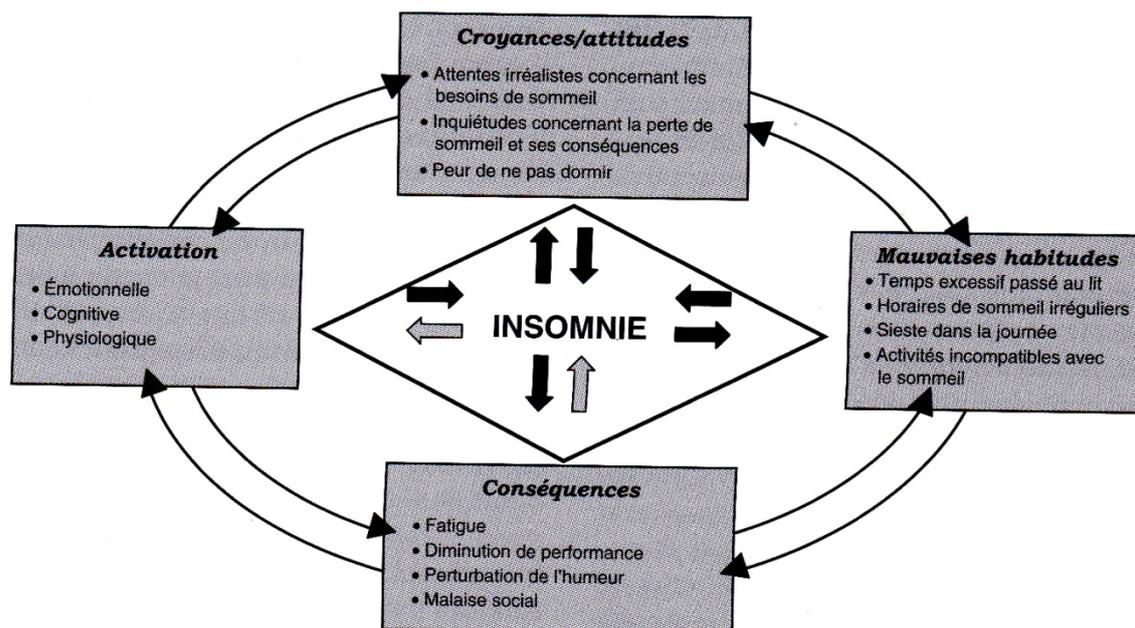


Figure 22 : Le cercle vicieux de l'insomnie chronique [1]

Même si la personne est souvent plus anxieuse au fur et à mesure que le moment du coucher approche, il n'y a pas de pathologie psychiatrique pouvant expliquer cette insomnie. On parle d'insomnie conditionnée car elle est en quelque sorte « apprise » et entretenue par un comportement inadapté. On parle également « d'insomnie-maladie » : en effet, on peut « créer » son insomnie par un véritable conditionnement négatif. Une fois cette étape réalisée, l'insomnie évolue pour son propre compte comme une maladie indépendante.

Après un examen polysomnographique, on constate une augmentation de la latence du sommeil et des éveils nocturnes ainsi qu'une diminution de l'efficacité du sommeil. On remarque également une augmentation du stade 1 du sommeil et une diminution des ondes delta (δ) caractéristiques du sommeil lent profond.

Les complications les plus fréquentes sont l'utilisation excessive d'hypnotiques ou d'alcool pour faciliter l'endormissement, l'utilisation de tranquillisants dans la journée pour lutter contre la tension somatisée ou encore la consommation excessive de caféine pour combattre la fatigue. Les patients souffrant d'insomnie psychophysiologique doivent être suivis car ils ont tendance à se couper du monde par peur d'être stimulés et de ne pas pouvoir dormir.

Si l'on analyse le profil psychologique des sujets souffrant d'insomnie psychophysiologique, il n'est pas rare de retrouver des traits communs de personnalité. Ils sont fréquemment anxieux, ont une tendance dépressive, une tendance à la rumination des soucis, une inhibition des émotions et une incapacité à décharger leur colère. Ils sont perfectionnistes et présentent une inquiétude vis-à-vis du sommeil.

Si l'insomnie psychophysiologique évolue de façon fluctuante avec des périodes d'amélioration, elle accompagne le sujet tout au long de sa vie.

Attention, l'insomnie psychophysiologique ne doit pas être confondue avec une insomnie liée à une psychopathologie comme les troubles anxieux, les phobies, une dépression majeure, etc.

2.1.3.3.2. L'insomnie par mauvaise perception du sommeil ou insomnie paradoxale

Représentant environ 5% des insomnies, l'insomnie paradoxale survient généralement chez les adultes d'âge moyen, préférentiellement chez les femmes. On la rencontre aussi fréquemment chez les personnes âgées.

L'insomnie par mauvaise perception du sommeil chez des sujets exempts de toute affection médicale et/ou psychiatrique, concerne ceux qui se plaignent de très peu dormir et dont les enregistrements du sommeil révèlent un sommeil normal ou très peu perturbé.

La durée et la qualité du sommeil sont normales. Pourtant, l'appréciation de la durée des éveils n'est pas facile et certains sujets la surestiment, ne parvenant pas à se rendre compte qu'ils s'endorment entre deux rêves.

Cette insomnie se caractérise donc par un écart important entre la plainte subjective et les mesures objectives du sommeil. On parle ainsi d'insomnie subjective. Il arrive parfois que la perception erronée du sommeil se développe après une insomnie antérieure durable.

Si plusieurs hypothèses sont avancées, on pourrait expliquer cette forme particulière d'insomnie par une trop grande activité mentale au cours du sommeil, couplée à une activité mentale de veille et de sommeil identique.

La prescription d'hypnotiques à mauvais escient peut aggraver l'insomnie et créer des dépendances. Après avoir rappelé les mesures hygiéno-diététiques, le médecin peut orienter son patient vers une psychothérapie, proposer un sédatif léger et éventuellement un traitement hypnotique.

2.1.3.3.3. L'insomnie idiopathique

L'insomnie idiopathique débute, sans cause apparente, dès le plus jeune âge ou dans l'enfance et dure toute la vie. Étant la forme la plus rare d'insomnie, elle toucherait moins d'1% de la population. De plus, il semblerait que l'insomnie idiopathique soit héréditaire et se transmette génétiquement, mais ceci est incertain.

À l'heure actuelle, l'hypothèse retenue est celle d'un léger déficit de certains mécanismes neurologiques impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil. Cette hypothèse repose sur des observations selon lesquelles les patients atteints d'insomnie idiopathique présenteraient aussi des troubles comme un déficit de l'attention, une hyperactivité et des difficultés d'apprentissage.

Il semble que ce trouble du sommeil soit plus sévère que l'insomnie psychophysiologique. Chez l'enfant ou l'adolescent, l'insomnie idiopathique est souvent associée à des troubles neurologiques comme la dyslexie ou l'hyperkinésie. L'insomnie idiopathique sévère s'accompagne dans le temps d'autres facteurs la compliquant (hygiène de sommeil inadaptée, perturbations mentales, etc.).

La polysomnographie montre une latence d'endormissement élevée, de nombreux réveils nocturnes et une qualité de sommeil très pauvre.

La prise en charge médicale commence toujours par des mesures hygiéno-diététiques, puis une aide psychologique, des séances de relaxation, etc. La prescription d'un hypnotique peut également être envisagée.

2.1.3.4. Les insomnies avec comorbidité (ex-secondaires)

2.1.3.4.1. L'insomnie liée à une pathologie mentale [16] [39] [40] [41]

La présence simultanée de troubles du sommeil et de troubles psychiatriques est très fréquente. Environ 35 à 47% des patients qui souffrent principalement d'une insomnie ont un trouble mental identifiable, en général il s'agit d'un trouble anxieux ou d'une dépression. Elle apparaît en général entre 20 ans et 40 ans et se rencontre aussi fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Généralement, l'importance de l'insomnie est directement liée à la sévérité de la pathologie psychiatrique. L'insomnie peut également aggraver une pathologie mentale préexistante ou provoquer des rechutes.

Le traitement de l'insomnie débute toujours par une prise en charge psychiatrique, le traitement de la pathologie mentale et le rappel des mesures hygiéno-diététiques pour un meilleur sommeil. Il faut savoir que l'insomnie peut être liée à la pathologie mentale en elle-même et/ou à son traitement médicamenteux.

Même si, en général, l'insomnie se résout lorsque la maladie mentale est traitée, elle peut perdurer et doit alors faire l'objet d'une prise en charge particulière. L'instauration d'un traitement hypnotique peut être envisagée, en mettant en garde le patient sur ses effets. La meilleure approche est peut être psychologique et comportementale. Des séances de

relaxation peuvent également être bénéfiques. Comme pour tous les types d'insomnies, les patients souffrant d'insomnie liée à une pathologie psychiatrique peuvent être tentés de consommer de l'alcool ou des médicaments en espérant améliorer leur sommeil. Cela ne sera pas bénéfique et pourrait même interférer avec le traitement de leur maladie psychiatrique. Le suivi de ces patients est donc essentiel.

La plupart des pathologies mentales sont associées à une plainte d'insomnie. Les traitements adéquats des pathologies psychiatriques améliorent généralement le sommeil. Cependant, certains psychotropes entraînent des troubles du sommeil (insomnie, somnolence). On retrouve parmi ces pathologies :

⇒ **les troubles anxieux**

Les troubles anxieux regroupent notamment l'anxiété, l'anxiété généralisée, les troubles anxieux phobiques, les troubles paniques, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et l'anxiété post-traumatique. Ce sont des troubles très communs, en particulier chez les femmes, et qui apparaissent généralement au début de l'âge adulte.

Sur le plan physique, ces patients souffrent souvent de tremblements, de tensions musculaires, d'agitations, de fatigabilité, d'essoufflements, de palpitations, de transpiration excessive, de sécheresse buccale, de vertiges, d'exacerbation des sentiments, de sursauts et de difficulté de concentration. Parfois, ils souffrent également de phobies.

Sur le plan polysomnographique (figure 23), on constate :

- ❖ une latence de sommeil élevée ;
- ❖ une diminution de la qualité du sommeil ;
- ❖ une diminution de la quantité de sommeil à ondes lentes.

Ces troubles sont assez légers et, en général, concordent avec la plainte subjective du patient. Contrairement aux patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs, une nuit sans sommeil n'améliore pas le sommeil suivant, et, parfois même, l'anxiété n'en est que plus importante.

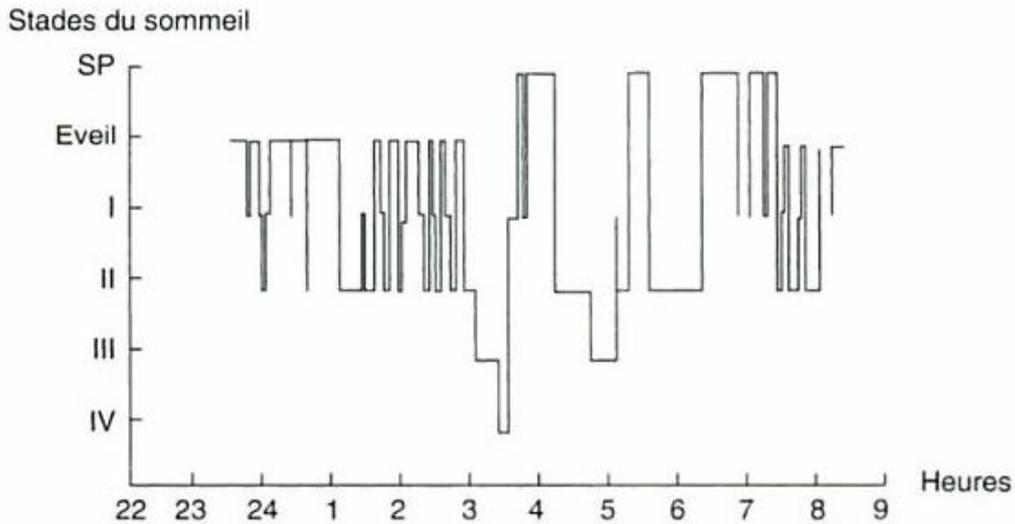


Figure 23 : **Hypnogramme d'un sujet anxieux**

⇒ **les troubles de l'humeur**

Les troubles de l'humeur regroupent notamment les troubles dépressifs, les épisodes dépressifs majeurs, les troubles bipolaires, les troubles maniaques et hypomaniaques. Environ 90% des patients souffrant de troubles de l'humeur ont, auront ou ont déjà eu des épisodes d'insomnie.

Probablement à cause d'une hyperactivité cholinergique et d'une hypoactivité sérotoninergique et noradrénergique liés à la dépression, les patients dépressifs se plaignent de difficultés d'endormissement mais surtout de fréquents éveils nocturnes et de réveil précoce le matin, sans pouvoir se rendormir ; ce qui entraîne une somnolence diurne et la nécessité de faire des siestes. Les patients maniaques présentent des difficultés d'endormissement et un sommeil trop court mais ne s'en plaignent pas car leur état d'hyperexcitation leur évite des répercussions diurnes telles que la somnolence et la fatigue.

L'enregistrement polysomnographique permet de montrer, chez les patients dépressifs, une raréfaction des ondes δ (caractéristiques du sommeil lent profond) surtout en début de nuit, des mouvements rapides des yeux plus nombreux, une augmentation de la quantité de sommeil paradoxal et une diminution de sa latence ; il commence parfois après 10 minutes de sommeil seulement (figure 24).

Chez les patients non traités, on remarque parfois un dérèglement des rythmes circadiens avec une augmentation de la température interne et de la sécrétion de cortisol. Chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs, il arrive qu'une nuit de privation totale de sommeil améliore ce dernier.

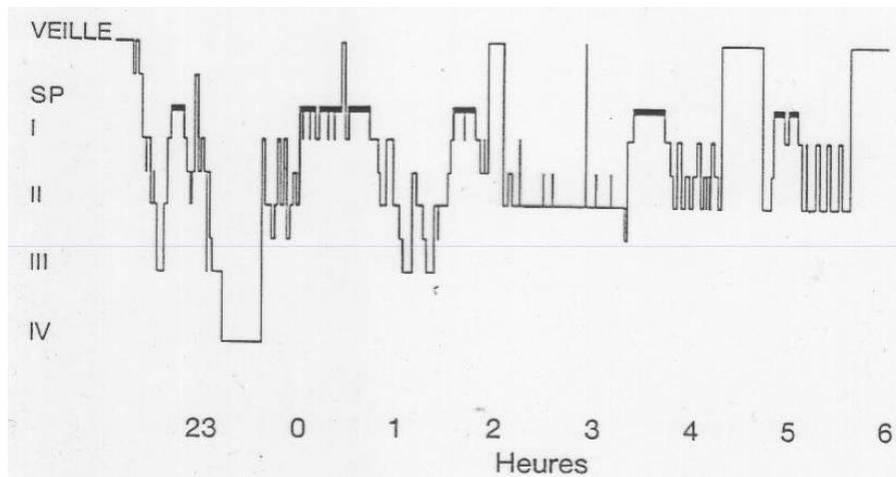


Figure 24 : **Hypnogramme d'un sujet dépressif**

⇒ les psychoses

Les psychoses sont des troubles mentaux caractérisés par la présence d'illusions, d'hallucinations, d'incohérence, de comportements catatoniques, ou d'affect opportun qui causent des troubles dans la vie sociale et professionnelle du patient. À cause de l'anxiété extrême provoquée par les délires et les hallucinations fantasques, en phase aiguë, les patients souffrent d'insomnie d'endormissement et d'hyperactivité motrice. Ils restent alors éveillés jusqu'à ce que l'épuisement survienne. Parfois, ils sont si perturbés qu'on peut observer une inversion partielle ou totale des cycles jour-nuit. Toutes ces répercussions peuvent amener les patients à des conduites suicidaires.

Sur le plan polysomnographique, les profils sont très variables selon la phase croissante ou décroissante de la maladie. On observe généralement une latence de sommeil élevée, un sommeil fragmenté par de nombreux éveils nocturnes, un temps de sommeil paradoxal augmenté, un temps de sommeil lent diminué, une faible latence de sommeil paradoxal et une faible quantité de sommeil total (figure 25).

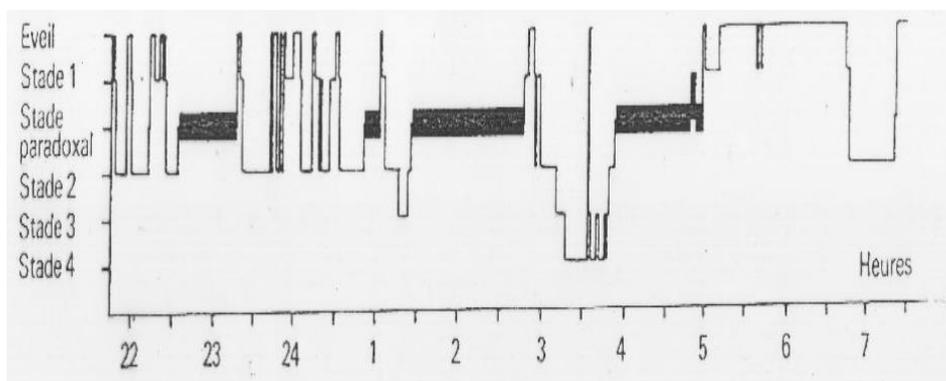


Figure 25 : **Hypnogramme d'un patient souffrant d'un état hypomaniaque**

2.1.3.4.2. L'insomnie liée à une pathologie physique [3] [38] [42] [43]

L'insomnie peut être liée à de nombreuses pathologies physiques, telles que des affections douloureuses, des troubles cardiaques, des troubles respiratoires, des pathologies neurologiques, des troubles métaboliques, etc. Elle est parfois due à la pathologie elle-même, à ses conséquences ou encore à son traitement.

Généralement, lorsqu'un traitement efficace contre la pathologie primaire est mis en place, en plus des mesures hygiéno-diététiques, l'insomnie est résolue. Si ce n'est pas le cas, le médecin orientera ses patients vers des médecines parallèles (acupuncture, homéopathie, phytothérapie, etc.).

Il arrive parfois que l'insomnie évolue et devienne psychophysiologique. Comme pour les autres types d'insomnies, la prise en charge est importante pour éviter que le patient ne tente de se soulager en consommant de l'alcool ou encore des médicaments.

De nombreuses pathologies organiques sont responsables d'insomnies. Les plus fréquemment reportées sont les suivantes :

⇒ **les pathologies responsables de douleurs importantes :**

Elles provoquent des difficultés d'endormissement, une baisse de la qualité du sommeil et des éveils nocturnes. Lorsque la douleur ou la pathologie douloureuse est efficacement traitée, le sommeil redevient normal. Si la douleur persiste, une aide psychologique peut être envisagée. La prescription d'un hypnotique peut être proposée, si besoin.

Remarque : les analgésiques opioïdes provoquent une somnolence qui peut être à l'origine d'un dérèglement du cycle veille-sommeil et donc de l'insomnie.

⇒ **les cardiopathies comme l'ischémie cardiaque :**

L'ischémie cardiaque est responsable d'une forte pression ou d'une douleur au niveau de la poitrine irradiant vers la mâchoire ou le bras gauche. Elle peut survenir de jour comme de nuit ; elle est alors responsable de réveils nocturnes. On remarque que ces troubles surviennent généralement lors du sommeil paradoxal, suite à une tachycardie ou lors du sommeil lent, suite à une baisse du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

Les traitements adéquats des cardiopathies améliorent généralement le sommeil. Cependant, certains traitements (β -bloquants, inhibiteurs calciques) entraînent des troubles du sommeil (insomnie, somnolence).

⇒ **les troubles digestifs comme le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou l'ulcère gastroduodéal (UGD) :**

Le reflux gastro-œsophagien est une maladie chronique caractérisée par une régurgitation du contenu gastrique dans l'œsophage induisant des brûlures, une douleur dans la poitrine, une toux et un goût amer dans la bouche. Il est généralement amplifié en position couchée. Cette pathologie digestive provoque donc des éveils nocturnes fréquents repérables par examen polysomnographique. Le traitement du RGO permet d'enrayer l'insomnie.

L'ulcère gastroduodéal est une maladie chronique due à *Helicobacter pylori*. Cette pathologie provoque des douleurs épigastriques, sourdes et constantes. La nuit, elles apparaissent généralement une à quatre heures après l'endormissement et provoquent le réveil. L'examen polysomnographique associé à un examen pHmétrique met en évidence les réveils nocturnes et l'acidité élevée dans l'estomac et le duodénum. Le traitement de l'ulcère permet au patient de retrouver un sommeil satisfaisant.

⇒ **les pathologies d'origine respiratoires comme l'asthme** (mais aussi BPCO, apnée du sommeil...) :

La crise d'asthme nocturne, caractérisée par une dyspnée, une respiration sifflante, une toux, provoque un éveil et souvent une fatigue diurne associée. Lorsque l'asthme est chronique, il existe une corrélation entre l'asthme nocturne et la sévérité de cette pathologie.

L'examen polysomnographique montre que la crise d'asthme apparaît généralement en milieu ou en fin de nuit, à n'importe quel stade du sommeil, excepté lors du sommeil lent profond. Une fois l'asthme traité, le sommeil redevient normal. Les antiasthmatiques (β_2 -mimétiques et anticholinergiques) peuvent à leur tour engendrer des insomnies.

⇒ **les pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson :**

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative chronique et progressive du cerveau, liée notamment à une altération du système cholinergique. Son évolution est lente et induit une perte de la mémoire récente, des troubles du repérage dans le temps et dans l'espace, des délires, des hallucinations, des agitations, des errances et à terme, une perte d'autonomie. La symptomatologie s'amplifie généralement le soir et on parle de « syndrome du coucher de soleil ».

Les troubles du sommeil provoqués par cette maladie sont les suivants : des difficultés à initier le sommeil, un sommeil fragmenté par de fréquents éveils nocturnes, une diminution de l'efficacité du sommeil, une diminution des quantités de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal, un réveil précoce le matin et une somnolence diurne. Le traitement de la maladie d'Alzheimer améliore les troubles du sommeil. Cependant, ce traitement peut, parfois aussi en créer : les anticholinestérasiques et les antagonistes des récepteurs NMDA sont souvent à l'origine d'insomnie et/ou de somnolence diurne.

La maladie de Parkinson est une neuropathie dégénérative induisant une destruction progressive des neurones dopaminergiques du locus niger. Elle provoque de nombreux symptômes, notamment une akinésie, des tremblements et une rigidité musculaire. Ces symptômes associés aux dérèglements des systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques, cholinergiques et noradrénergiques induisent de nombreux troubles du sommeil : une augmentation de la latence d'endormissement, des éveils nocturnes fréquents, une diminution des quantités de sommeil paradoxal, des réveils précoces le matin, une fatigue et une somnolence diurne.

À faible dose, la dopathérapie améliore les troubles du sommeil ; cependant à forte dose ou administrée le soir, la lévodopa peut augmenter la latence d'endormissement, diminuer la quantité de sommeil paradoxal et retarder son apparition, engendrer des terreurs nocturnes, des hallucinations, etc. Les symptômes s'améliorent lorsque la lévodopa est administrée dans les premières heures de la journée.

⇒ Mais également : l'épilepsie, l'hyperthyroïdie, etc.

2.1.3.5. Les insomnies liées à une drogue ou une substance perturbant le sommeil

L'insomnie peut être liée à de nombreuses substances et notamment les suivantes :

⇒ **les médicaments** [8]

Nombreux sont les médicaments entraînant une insomnie. Ils doivent être identifiés et supprimés ou prescrits en tenant compte de cet effet secondaire. La suppression de la caféine et de l'alcool chez l'insomniaque est indispensable.

<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Dénomination internationale</i>	<i>Nom de spécialité</i>
Psychostimulants amphétaminiques non amphétaminiques	Méthylphénidate Modafinil Caféine +++	Ritaline Modiodal
Antidépresseurs	Imipraminiques stimulants IMAO Sérotoninergiques	
Benzodiazépines et agonistes	Rebond d'insomnie au sevrage	
Neuroleptiques	Désinhibiteurs	
Antiparkinsoniens	Lévodopa Bromocriptine Amantadine Trihexyphénidyle	Sinemet Parlodel Mantadix Artane
Antiépileptiques	Diphénylhydantoïne Carbamazépine	Dihydan Tégréto1
Médicaments cardiovasculaires	Méthyldopa Dihydralazine Bêtabloquants Diurétiques	Aldomet
Médicaments pneumologiques	Théophylline Bêta 2 stimulants	
Antiinflammatoires	Corticoïdes Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Antirhumatismaux	Chloroquine et dérivés Sels d'or	Nivaquine
Antiinfectieux : Antituberculeux Antibactériens	Isoniazide Acide nalixidique Ciprofloxacine	Rimifon Négram Ciflox
Antifongiques	Imidazolés Griséofulvine	Fulcine, Griséfuline
Antiviraux	Zidovurine Aciclovir	Retrovir, Combivir Zovirax, Activir
Hormonothérapie	Lévothyroxine (surdosage)	Lévothyrox

Figure 26 : **Médicaments susceptibles d'induire une insomnie** [8]

⇒ **la caféine** [44]

La caféine, substance appartenant à la famille des méthylxanthines, comme la théophylline, est largement consommée dans le monde, que ce soit sous forme de café, de thé, de chocolat, de cola ou de boissons énergisantes. Elle est essentiellement connue pour ses propriétés stimulantes qui se manifestent par un blocage des récepteurs de l'adénosine, neurotransmetteur inhibiteur qui favorise le sommeil. De plus, l'activation de plusieurs circuits neuronaux par la caféine va aussi amener l'hypophyse à synthétiser des hormones provoquant une augmentation de la production d'adrénaline par les glandes surrénales ; elle-même psychostimulante.

La caféine est complètement absorbée par le tube digestif et parvient au cerveau dès la cinquième minute. Sa demi-vie est de 4 à 6 heures, mais elle varie en fonction de nombreux paramètres dont l'âge et le métabolisme.

L'ingestion de caféine 30 à 60 minutes avant le coucher allonge la latence d'endormissement, diminue la quantité de sommeil total et donne une mauvaise impression sur sa qualité. En effet, elle est responsable d'éveils fréquents, d'une augmentation de la durée du stade 2, d'une diminution de celle des stades 3 et 4 et, parfois, d'une diminution de la quantité de sommeil paradoxal. L'intensité et la durée de ces effets varient selon les sujets, en fonction de leur capacité d'élimination plus ou moins rapide de la caféine. Une consommation supérieure à 500 milligrammes de caféine (soit trois ou quatre tasses de café) peut endommager le sommeil.

⇒ **la nicotine** [45] [46]

La nicotine est un alcaloïde du tabac. Après inhalation, elle est absorbée au niveau des poumons et passe la barrière hémato-encéphalique en seulement 10 à 15 secondes, sans être métabolisée. Cette substance est un agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Elle a donc un effet stimulant sur l'organisme. La consommation de nicotine augmente la latence d'endormissement, diminue le temps total et l'efficacité du sommeil, diminue la durée du sommeil lent profond et augmente la fréquence des éveils nocturnes et des éveils matinaux précoces. Ces symptômes semblent réversibles après une période de sevrage.

⇒ **l'alcool** [47]

Pour comprendre les effets de l'alcool, il faut savoir qu'il est très vite absorbé, puis distribué dans les organes richement vascularisés (cerveau, foie et poumon). Au niveau du système nerveux central, l'alcool se lie à de nombreux récepteurs dont les récepteurs glutaminergiques NMDA, les récepteurs GABA_A, les récepteurs sérotoninergiques et nicotiques ; l'alcool augmente également la libération de dopamine dans le système limbique (responsable de la dépendance).

Lors d'une prise aiguë d'alcool (plus de 0,50 grammes par litre de sang), on remarque une diminution de la transmission glutaminergique excitatrice et une potentialisation de la réponse GABAergique. Les effets sont déprimeurs du système nerveux central, ce qui facilite l'endormissement et augmente la durée du sommeil lent profond. Un retard de l'apparition du sommeil paradoxal est également observé. La consommation d'alcool favorise la survenue de ronflements et d'apnée du sommeil.

La prise chronique d'alcool, quant à elle, entraîne une hypersensibilité des récepteurs glutaminergiques et une désensibilisation des récepteurs GABAergiques. Les effets sont alors préférentiellement excitateurs et neurotoxiques. Le sommeil est profondément désorganisé : il est fragmenté par de nombreux éveils, ne contient plus de stade 4 de sommeil lent profond et les phases de sommeil paradoxal sont très instables.

⇒ **le cannabis** [48] [49]

Sa principale molécule psychoactive est le delta-9-tétrahydrocannabinol, communément appelé THC. Cette molécule, très liposoluble, passe très rapidement la barrière hémato-encéphalique et reste longtemps dans l'organisme. Le THC agit sur des récepteurs cannabinoïdes répartis un peu partout dans le cerveau. En l'absence de THC dans l'organisme, une molécule appelée anandamide se fixe sur les récepteurs cannabinoïdes et participe à la régulation de l'humeur, de la mémoire, de l'appétit, de la douleur, de la cognition et des émotions. Le THC perturbe toutes ces fonctions.

En ce qui concerne le sommeil, les consommateurs occasionnels de cannabis s'endorment plus facilement mais les consommateurs réguliers ont un rythme veille-sommeil perturbé car le THC agit sur la sécrétion de mélatonine. De plus, un examen polysomnographique montre une augmentation de la durée du sommeil lent et une diminution de celle du sommeil paradoxal.

⇒ **les amphétamines et la cocaïne** [50] [51]

La cocaïne et les amphétamines font partie des plus puissants psychostimulants. Ces substances sont très rapidement absorbées, mais la cocaïne est plus rapidement éliminée.

Ces deux substances sont sympathomimétiques. Elles bloquent la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau de la fente synaptique, ce qui prolonge l'excitation du neurone post-synaptique.

Les effets de leur consommation sont nombreux et stimulants. En ce qui concerne le sommeil, on remarque une diminution de la sensation de fatigue et du besoin de sommeil. L'examen polysomnographique montre également une augmentation de la latence d'endormissement (voire une absence totale de sommeil sous amphétamines), une diminution de la quantité de sommeil, de nombreux éveils spontanés et une augmentation de la latence de sommeil paradoxal.

2.1.3.6. Les autres troubles du sommeil [38]

Parmi les autres troubles du sommeil selon l'ISCD-2, on retrouve :

⇒ **les troubles du sommeil relatifs à la respiration**

Il s'agit, par exemple, du syndrome d'apnée du sommeil. Ce trouble est caractérisé par des épisodes répétés d'obstruction des voies aériennes supérieures lors du sommeil, associés à une réduction de la saturation en oxygène du sang. Ces troubles entraînent une fragmentation du sommeil qui devient inefficace, ainsi qu'une somnolence diurne. Les médicaments hypnotiques sont fortement déconseillés.

⇒ **les hypersomnies d'origine centrale**

Ces troubles, caractérisés par un sommeil excessif, ne sont liés ni à un trouble du rythme circadien, ni à un trouble respiratoire, ni à aucun autre trouble qui pourrait être à l'origine de l'hypersomnie. C'est le cas de la narcolepsie, encore appelée maladie de Gélineau.

⇒ **les troubles du sommeil liés au rythme circadien**

On retrouve, dans cette catégorie, le « jet-lag » (décalage horaire dû à un changement de fuseau horaire), le travail posté ainsi que les phénomènes de retard ou d'avance de phase.

⇒ **les parasomnies**

Les parasomnies regroupent notamment le somnambulisme et les terreurs nocturnes.

⇒ **les troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux**

Dans cette catégorie, on retrouve les mouvements périodiques des membres et le syndrome des jambes sans repos.

Les mouvements périodiques des membres sont des mouvements répétés et très stéréotypés des jambes, pendant le sommeil. Ces mouvements sont caractérisés par une extension du gros orteil accompagnée d'une flexion partielle de la cheville, du genou, et parfois de la hanche, survenant souvent lors du sommeil lent léger, peu fréquemment lors du sommeil lent profond, et rarement lors du sommeil paradoxal. Lorsque ces mouvements surviennent, le patient est partiellement réveillé, mais n'est pas conscient de ce qu'il fait. Les conséquences sont une inefficacité du sommeil et une somnolence diurne importante.

Le syndrome des jambes sans repos, quant à lui, est caractérisé par une sensation désagréable dans les jambes, de type fourmillements ou picotements, survenant quand le patient est couché et encore éveillé. Cette sensation est si désagréable qu'elle provoque une irrésistible envie de bouger les jambes et, souvent, le patient se lève pour se soulager en marchant. Ce syndrome provoque donc une grande difficulté à initier le sommeil associée à une somnolence diurne.

Ces troubles du sommeil nécessitent une prise en charge particulière dans un service hospitalier spécialisé.

2.1.4. Diagnostic [8]

Les troubles du sommeil étant un réel problème de santé publique, un accord professionnel a été rédigé : « L'évaluation de la santé globale d'un patient doit comporter l'abord de la question du sommeil, que ce soit en réponse à une plainte d'insomnie proprement dite, en présence d'une situation pathologique connue susceptible de perturber le sommeil, ou à l'occasion d'une consultation approfondie ou d'un bilan de santé ».

Le sommeil doit donc être évoqué lors de toute consultation médicale. Un dépistage précoce et un diagnostic précis des troubles du sommeil permettent une meilleure prise en charge du patient.

L'insomnie se diagnostique grâce à un entretien approfondi qui comporte une approche somatique, psychologique et environnementale ainsi qu'une étude méticuleuse de l'historique du sommeil du patient.

2.1.4.1. Bilan diagnostique minimal d'une insomnie

La démarche diagnostique requiert deux séances à 15 jours d'intervalle. Le diagnostic comprend obligatoirement un interrogatoire systématique et détaillé, une batterie de tests complémentaires ainsi que la tenue d'un agenda du sommeil pendant 10 à 15 jours.

La première consultation correspond à l'interrogatoire systématique portant sur l'insomnie actuelle, son historique et sur l'anamnèse personnelle et familiale. Cet entretien, qui nécessite environ une heure peut, en médecine praticienne, être réduit à l'essentiel et complété par des questionnaires et des autotests de personnalité. Rapportés au cabinet médical à la 2^{ème} consultation, les questionnaires et tests seront alors examinés lors de celle-ci en même temps que l'agenda du sommeil rempli entre ces deux consultations. Les principaux éléments du diagnostic sont discutés avec le patient et sont l'occasion de rappeler les règles d'hygiène et de régulation des états de veille et de sommeil. Les options thérapeutiques sont présentées à l'insomniaque lors de cette seconde consultation.

2.1.4.2. Bilan clinique chez l'insomniaque

Le questionnaire (annexe n°1) doit être systématique. Il porte sur le sommeil, les aspects nocturnes et diurnes de l'insomnie, l'évolution de l'insomnie en fonction de l'histoire personnelle, les caractéristiques spontanées du rythme veille-sommeil. Des questions sur l'anamnèse personnelle et familiale sont indispensables pour mettre en évidence certains facteurs responsables du mauvais sommeil ou éléments de risque de décompensation dépressive. Bien entendu, ce bilan doit comporter un examen clinique minimal, adapté à l'âge et à l'état de santé du patient.

Deux questionnaires complémentaires peuvent également être utilisés. L'un permet de préciser le degré de sévérité de l'insomnie (annexe n°2), l'autre permet de corriger les principales idées fausses dans l'abord cognitif du traitement de l'insomnie. Il s'agit de l'échelle d'évaluation des attitudes et croyances infondées sur le sommeil, l'insomnie et ses conséquences (annexe n°3).

Cinq autotests simples, utilisés couramment dans les consultations spécialisées pour les troubles du sommeil, sont présentés. Il s'agit :

- ✓ du test de personnalité d'Eysenck ;
- ✓ du test de Spielberger mesurant l'anxiété de trait et l'anxiété état présent ;
- ✓ du test d'anxiété de Cattell ;
- ✓ de 2 tests mesurant le niveau de dépression. Il s'agit du test de Beck et le CES-D.

Ces tests permettent d'évaluer respectivement la tension nerveuse et émotionnelle, le score d'anxiété et le score de dépression.

Au test d'Eysenck, plus la note N est élevée, plus la tension nerveuse et la réactivité émotionnelle sont fortes. On considère que ces caractéristiques sont exagérées au-dessus de 70 centiles.

Au test d'anxiété de Spielberger, une note égale ou supérieure à 55 indique une anxiété marquée. La note d'anxiété de trait indique le niveau caractéristique de l'individu indépendamment de sa situation actuelle. Certains insomniaques dits psychophysiologiques, c'est-à-dire sans trouble psychologique manifeste, peuvent présenter des notes d'anxiété relativement élevées alors que la note état présent reste normale. La note d'anxiété correspondant à l'état présent est un bon indicateur d'un niveau d'anxiété non maîtrisée actuellement. En cas d'élévation importante de cette note, surtout s'il y a une discordance avec la note de trait, une prise en charge médicamenteuse de l'anxiété est indispensable.

Au test de Cattell, les notes normales vont de 4 à 6, l'anxiété est pathologique à partir de 7.

Au test de Beck, la dépression est dite légère entre 12 et 19, moyenne de 20 à 27 et sévère au-delà. Entre 11 et 15 on parle de subdépression.

Enfin pour le CES-D, le seuil pathologique de dépression correspond à une note égale ou supérieure à 17 pour les hommes et 23 pour les femmes.

Les feuilles de passation de ces tests peuvent être acquises auprès de l'ECPA (25, rue de la Plaine 75980 Paris Cedex 20).

2.1.4.3. L'agenda du sommeil

L'objectivation des données de l'interrogatoire concernant la qualité des nuits et des journées de l'insomniaque est indispensable. Elle fait appel à l'agenda du sommeil.

Le patient doit noter pendant 10 à 15 jours les points suivants :

➤ le matin, il doit indiquer la prise éventuelle de médicament(s) avant le coucher (spécialité et dose), l'heure à laquelle il a éteint les lumières, l'heure de son lever. Il doit estimer le temps qu'il a mis pour s'endormir, indiquer ses réveils nocturnes et leurs durées approximatives et, enfin, donner une appréciation sur la qualité de la nuit ;

➤ en fin de journée, il doit évaluer la qualité de sa journée, indiquer la présence éventuelle d'une sieste (heure et durée) et la prise de médicament(s).

Il est également souhaitable qu'il note, au moins pour lui-même, les événements heureux ou stressants qui l'ont affecté dans la journée. Remplir un tel carnet ne demande guère plus de cinq minutes par jour et permet d'avoir une idée plus précise du sommeil (annexe n°4).

La somnolence diurne peut être mesurée grâce à l'échelle d'Epworth (annexe n°5).

2.1.4.4. Récapitulatif [2]

Face à un patient qui se plaint de troubles du sommeil, le médecin généraliste pratique une investigation clinique qui comporte les étapes suivantes :

- identifier la nature de la plainte :
 - son type : trouble de l'endormissement ou de maintien de sommeil, sommeil non réparateur ;
 - son ancienneté ;
 - la fréquence des troubles ainsi que le retentissement diurne ;
 - les traitements utilisés pour dormir.
- préciser :
 - les facteurs physiques d'environnement (bruit, lumière, température) ;
 - les rythmes de vie et de travail ;
 - les habitudes relatives au sommeil (activités vespérales, rituels, siestes, le patient est-il du soir ou du matin) ;
 - les facteurs d'hyperstimulation ;
 - l'existence d'évènements déclenchants (souci, stress).
- rechercher, éventuellement en interrogeant le conjoint, les symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil tels que :
 - les apnées ;
 - les mouvements périodiques des jambes (ne gênent pas le patient) ;
 - les jambes sans repos (paresthésies obligeant le patient à se lever la nuit).
- rechercher une pathologie associée, aiguë ou chronique :
 - état douloureux ;
 - troubles psychiques anxieux et/ou dépressifs ;
 - troubles psychiatriques ;
 - troubles somatiques (cardiopathies, troubles respiratoires, dysthyroïdie, RGO, etc.).
- détecter l'usage de substances perturbant le sommeil, tels que :
 - les médicaments ;
 - les psychostimulants ;

- l'alcool ;
- les substances illicites.

➤ rechercher des croyances, représentations ou pensées parasites pouvant entraîner des conditionnements mentaux défavorables au sommeil.

Une fois la démarche diagnostique réalisée, les étapes sont les suivantes :

- différencier ce qui n'est pas une insomnie. ;

Par exemple, un petit dormeur dort moins de six heures par nuit et pourtant ne présente aucune répercussion diurne. Autre exemple, celui d'un trouble du rythme circadien : en effet le sommeil est normal mais décalé.

- affirmer la réalité de l'insomnie ;
- identifier le type d'insomnie ;

Un arbre décisionnel est à la disposition du médecin.

- apprécier la sévérité de l'insomnie selon les critères suivants :
 - sa fréquence : nombre de mauvaises nuits hebdomadaires ;
 - son retentissement diurne.

2.1.4.5. Quand recourir à l'avis d'un spécialiste du sommeil ? [52]

En fonction de l'enquête diagnostique et étiologique, certains troubles nécessiteront une exploration par des techniques spécialisées, notamment par polysomnographie. C'est le cas devant une pathologie spécifique telle qu'un syndrome d'apnée du sommeil (ronflements, somnolence diurne) ou un syndrome de mouvements périodiques des membres (secousses musculaires).

L'avis d'un spécialiste du sommeil pourra également intervenir :

- ❖ en cas d'insomnie rebelle, avec ou sans escalade thérapeutique ;
- ❖ en cas d'insomnie inexpliquée.

Dans ces deux derniers cas, un psychiatre peut être sollicité pour l'évaluation clinique et/ou psychométrique, avant le recours à un centre d'exploration du sommeil. Le choix des indications de techniques d'exploration relève du spécialiste du sommeil consulté, sachant que les données obtenues, de nature objective, ne peuvent pas se recouper totalement avec

les données subjectives, même si celles-ci sont recueillies à l'aide de questionnaires ou de tests validés, portant sur des paramètres bien définis.

2.1.4.6. Indications de la polysomnographie

Ces indications sont assez restreintes, comme le montrent les recommandations de l'AASM.

La polysomnographie est indiquée lorsque sont suspectés :

- ❖ des troubles du sommeil liés à la respiration (apnée du sommeil);
- ❖ des mouvements périodiques des membres.

La polysomnographie est indiquée lorsque :

- ❖ le diagnostic initial est incertain ;
- ❖ le traitement s'avère inefficace ;
- ❖ des réveils subits interviennent avec des comportements violents ou nuisibles.

La polysomnographie n'est pas indiquée en routine pour le diagnostic de l'insomnie transitoire ou chronique, ou celle due à des troubles psychiatriques.

2.2. Les médicaments hypnotiques

2.2.1. Généralités sur les médicaments hypnotiques

2.2.1.1. Définition [13]

On appelle hypnotique toute substance capable d'induire et/ ou de maintenir un état de sommeil proche du sommeil physiologique. Les hypnotiques ont en commun une action dépressive sur le système nerveux central qui, selon la dose utilisée, entraîne un effet sédatif, le sommeil ou un coma.

2.2.1.2. L'hypnotique idéal [2]

Même si l'hypnotique idéal n'existe pas, il semble utile de définir ses caractéristiques afin de juger des avantages et des inconvénients des molécules aujourd'hui disponibles.

1 → l'hypnotique idéal (figure 27) devrait induire rapidement le sommeil et le maintenir sans interruption pendant 7 à 8 heures ;

2 → l'architecture physiologique du sommeil serait préservée ;

3 → l'hypnotique devrait conserver son efficacité à long terme ;

4 → il ne provoquerait pas d'effets résiduels au réveil et ne serait à l'origine ni d'accoutumance ni de dépendance ;

5 → il ne donnerait pas non plus de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement ;

6 → il devrait avoir une marge de sécurité importante entre dose thérapeutique et dose toxique ;

7 → il ne devrait pas interférer avec d'autres médicaments et produits alimentaires.

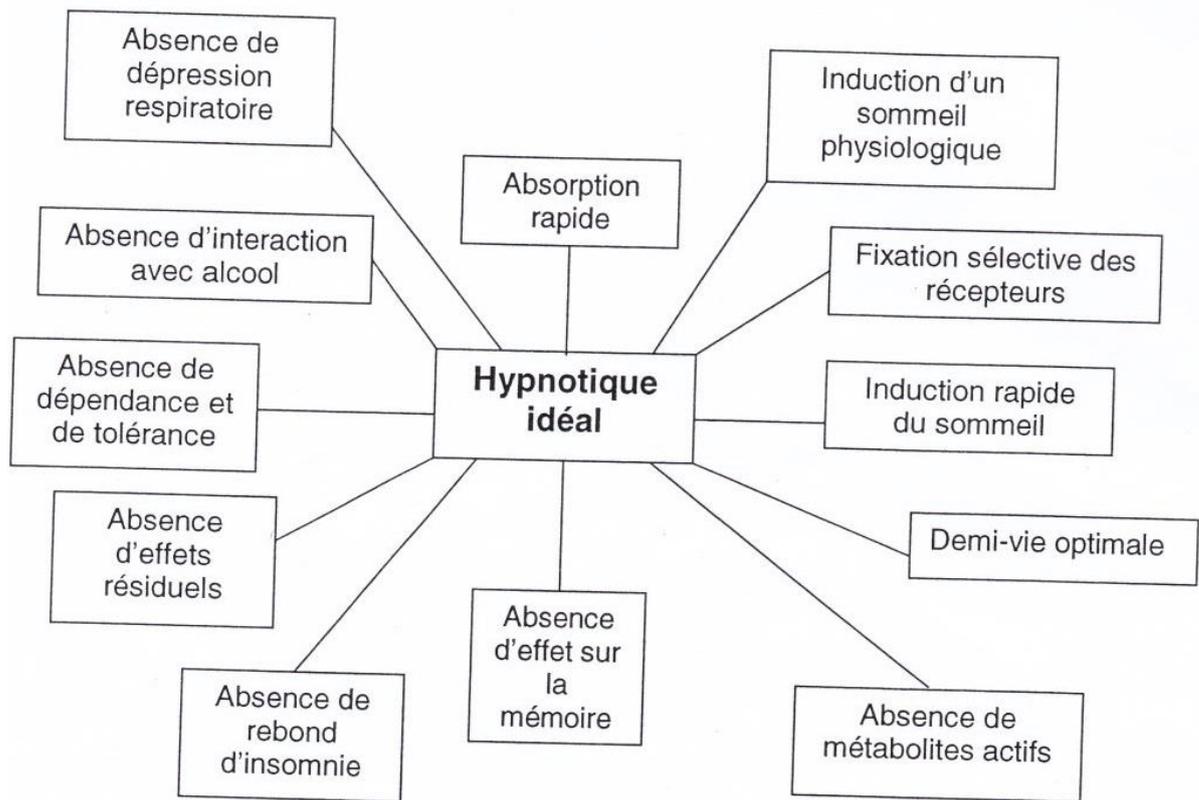


Figure 27 : Profil de l'hypnotique idéal [4]

2.2.1.3. Règles de prescription et de délivrance [53]

En raison du risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes, plusieurs mesures, notamment de retrait, de déremboursement, de suppression de fort dosage et de limite de durée de prescription ont été prises successivement au cours des quinze dernières années.

L'arrêté du 7 Octobre 1991 limite la durée de prescription des hypnotiques à quatre semaines. L'ordonnance n'est pas renouvelable et doit comporter les renseignements habituels sur le prescripteur, le patient ainsi que sur le traitement et sa durée.

L'arrêté du 18 Août 1992 fixe l'obligation de mentionner sur le conditionnement « prescription maximale de quatre semaines ».

2.2.1.4. Classification des traitements pharmacologiques des insomnies

Deux grandes familles de médicaments sont utilisées dans le traitement de l'insomnie, les BZD, et leurs analogues, et les antidépresseurs. Citons les principaux traitements pharmacologiques des insomnies :

- Les barbituriques (pour mémoire) [54]

Les barbituriques, commercialisés en 1903, ont représenté, jusque dans les années 1980, la principale classe d'hypnotiques. Ces agonistes des récepteurs GABA_A et antagonistes du glutamate ne sont plus utilisés dans cette indication.

- Les BZD et leurs analogues
- Les antihistaminiques
- Les antidépresseurs
- Le Circadin[®]

2.2.2. Les benzodiazépines et apparentés

2.2.2.1. Quelques chiffres [55]

Les benzodiazépines (BZD) sont parmi les médicaments les plus prescrits en France. En 2010, les français ont consommé 134 millions de boîtes de BZD dont 50,2% sont anxiolytiques et 37,8% hypnotiques (figure 28), ce qui représente 183 millions de chiffre d'affaire soit 0,7% du montant total des ventes de médicaments en France.

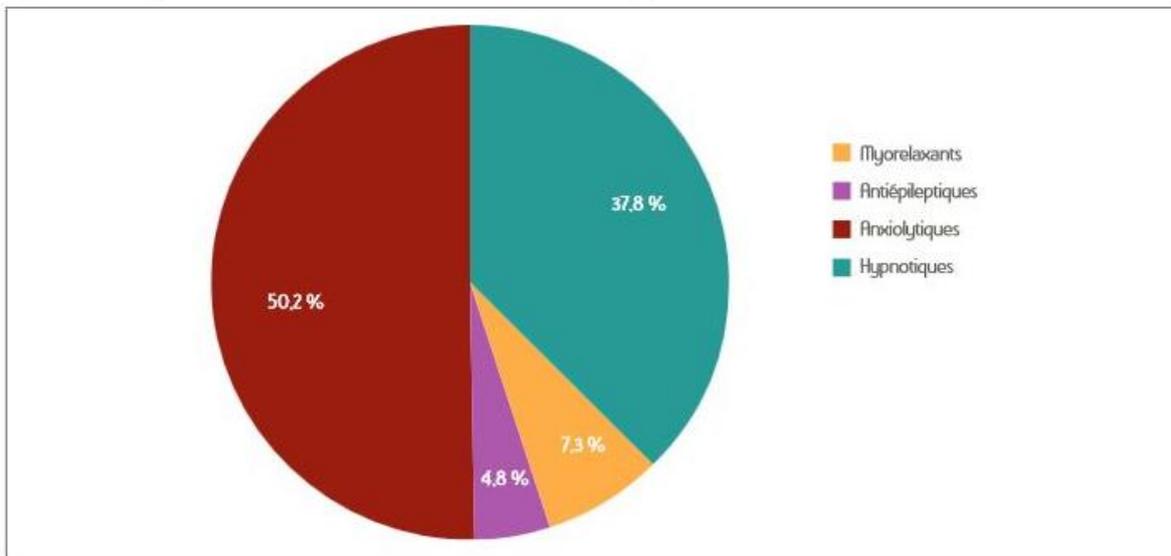


Figure 28 : **Consommation en fonction des indications de benzodiazépines en 2010** [55]

D'une façon générale, les résultats de l'enquête montrent que :

- parmi les pays étudiés, la France est le deuxième pays consommateur d'hypnotiques (après la Suède) en 2009 (figures 29).

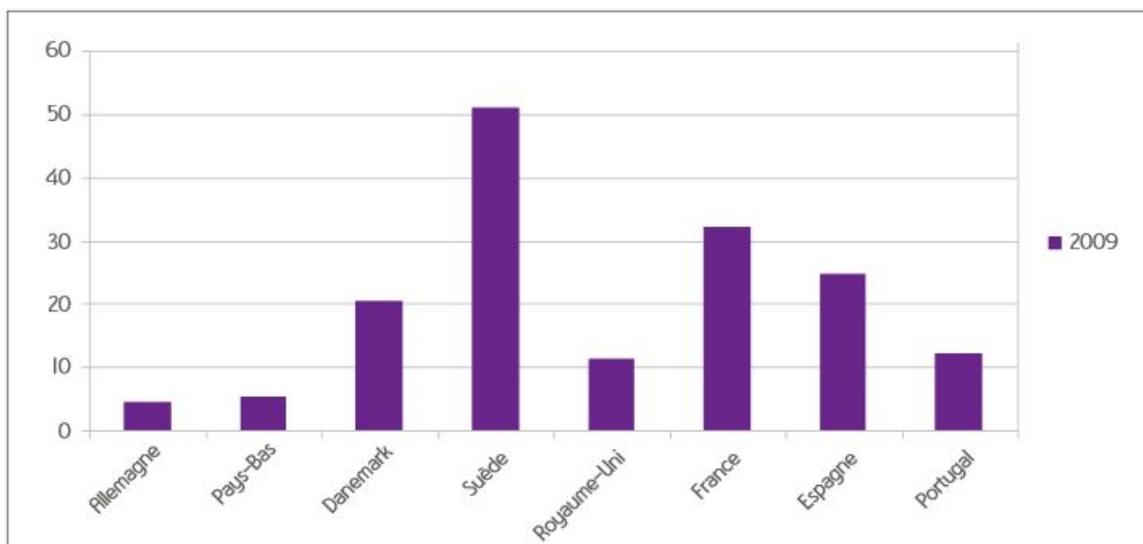


Figure 29 : **Niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens en DDJ/1000 hab/j en 2009** [55]

Les données de consommation identifiées ont été rapportées au nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants par jour, soit le nombre de patients pour 1000 habitants et par jour.

- en 2010, 20% de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine ou apparentés ;
- l'âge médian des patients bénéficiant d'un traitement par benzodiazépines est de 48 ans ;
- les sujets consommant majoritairement des benzodiazépines sont des femmes (près de 60%) ;

De plus, il a été montré que :

- la consommation d'hypnotiques est plus fréquente chez les sujets n'ayant pas d'occupation professionnelle (femmes au foyer, retraités). Le chômage et les difficultés d'insertion professionnelle génèrent une forte surconsommation ;
- la consommation d'hypnotiques est également favorisée par l'isolement et les difficultés familiales (divorce, veuvage) ;
- le temps de traitement médian est de 7 mois pour une benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique ou apparentée ;
- environ la moitié des sujets traités par une benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique le sont plus de deux ans (avec ou sans interruption de traitement) ;
- environ la moitié des patients sous benzodiazépine hypnotique (ou apparentée) ou anxiolytique ne bénéficie que d'une seule délivrance par prescription.

2.2.2.2. Recommandations de l'ANSM [56]

Les benzodiazépines et produits apparentés font l'objet d'une surveillance active par l'ANSM pour limiter la consommation et améliorer le profil de sécurité d'emploi de ces spécialités. L'ANSM rappelle ainsi quelques règles de bon usage des benzodiazépines :

- identifier la cause de l'insomnie et les éventuels facteurs sous-jacents traités avant toute prescription d'hypnotique ;
- en raison du danger potentiel lié à l'utilisation de benzodiazépines, évaluer le rapport bénéfice/risque de toute prescription avant le début du traitement et réévaluer pour tout renouvellement de l'ordonnance ;
- respecter la dose : débiter le traitement par la dose minimale préconisée ; augmenter, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace pour le patient et ne pas dépasser la dose maximale préconisée ;
- respecter la durée de prescription (tableau 6) : elle doit être aussi brève que possible :

- de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle ;
 - de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire.
- respecter les contre-indications à l'utilisation des benzodiazépines.

DUREE DE PRESCRIPTION	D.C.I	FORME PHARMACEUTIQUE
4 semaines	Chlorazépate dipotassique	Comprimés
	Estazolam	Comprimés
	Loprazolam	Comprimés
	Lormétazépam	Comprimés
	Nitrazépam	Comprimés
	Témazépam	Capsules
	Zopiclone	Comprimés
	Zolpidem	Comprimés

Tableau 6 : **Durée maximale de prescription des BZD et apparentés classés comme hypnotiques** [57]

2.2.2.3. Présentation des benzodiazépines (BZD) [58]

Grâce aux travaux de Sterbach et Reader, le premier représentant des benzodiazépines, le chlordiazépoxyde, est mis sur le marché en 1960, suivi par le diazépam en 1963. Les benzodiazépines ont des effets anxiolytiques, myorelaxants, hypnotiques et anticonvulsivants et présentent une faible toxicité en comparaison des autres molécules utilisées jusqu'alors. Elles connaissent un tel succès que tous les laboratoires se mettent à en produire, et c'est en 1970 que la première benzodiazépine à visée hypnotique, le flurazépam, fait son apparition.

Aujourd'hui, nous savons que toutes les benzodiazépines ont à peu près la même pharmacodynamie et ont donc en commun des effets anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants, hypnotiques et amnésiants. Ainsi, en théorie, toutes les benzodiazépines auraient les mêmes indications. Cependant, en pratique, certaines sont davantage retenues pour un effet plutôt que pour un autre (exemple : l'alprazolam et le bromazépam pour leur effet anxiolytique). Voyons lesquelles sont retenues pour leur effet hypnotique.

2.2.2.4. Les molécules impliquées [59]

Par convention, les benzodiazépines sont classées selon leur durée d'action. On distingue donc deux types de benzodiazépines hypnotiques :

	DCI	SPECIALITES
BENZODIAZEPINES D'ACTION PROLONGEE	Nitrazépam	Mogadon [®]
	Estazolam	Nuctalon [®]
BENZODIAZEPINES D'ACTION INTERMEDIAIRE	Loprazolam	Havlane [®]
	Lormétazépam	Noctamide [®]
	Témazépam	Normison [®]

Tableau 7 : **Les différentes benzodiazépines hypnotiques**

Concernant les analogues des BZD, on retrouve la zopiclone (Imovane[®]), dérivée de la famille des cyclopyrrolones et mise sur la marché dans les années 1980, et le zolpidem (Stilnox[®]), dérivé de la famille des imidazopyridines et mis sur le marché dans les années 1990.

Ces molécules sont apparentées aux benzodiazépines et ont donc une activité pharmacodynamique qualitativement semblable aux composés de cette classe : effets myorelaxants, anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants et amnésiants. Cependant, des études ont montré une activité sédatrice à des doses inférieures à celles nécessaires pour obtenir un effet anxiolytique, myorelaxant ou anticonvulsivant. Le zolpidem et la zopiclone, grâce à leurs effets hypnotiques plus sélectifs que les benzodiazépines, seraient donc mieux tolérés que les benzodiazépines, d'où leur utilisation préférentielle aujourd'hui.

2.2.2.5. Structure chimique des BZD et de leurs analogues [59] [60]

Les benzodiazépines sont des molécules basiques et lipophiles. Leur structure de base est composée de deux parties :

- une partie « diazépine » formée par un hétérocycle à 7 atomes dont 2 sommets sont occupés par un azote (N). Ces derniers se situent en 1-4, en 1-5 ou en 2-3 ;
- une partie « benzo » formée par un cycle benzénique substitué au niveau du carbone 5 de la diazépine.

Les benzodiazépines hypnotiques font partie de la famille des 1,4-benzodiazépines et sont substituées de la façon suivante :

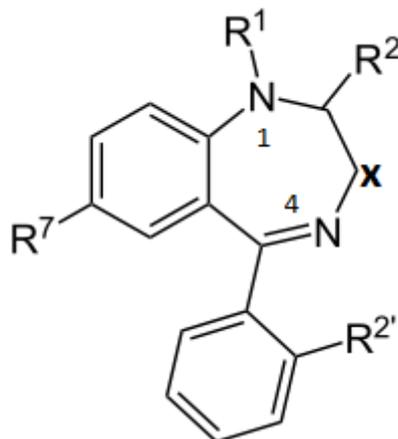


Figure 30 : **Structure de base des 1,4-benzodiazépines** [60]

DCI	R ¹	R ²	X	R ⁷	R ^{2'}
Nitrazépam	H	=O	H ₂	NO ₂	CH
Estazolam	Cycle 1,2,4-triazole		H ₂	Cl	CH
Loprazolam	Substitution complexe		H ₂	NO ₂	CCl
Lormétazépam	CH ₃	=O	OH	Cl	CCl
Témazépam	CH ₃	=O	OH	Cl	CH

Tableau 8 : **Substitution des benzodiazépines hypnotiques selon la figure 30**

L'activité pharmacologique des benzodiazépines dépend des différentes substitutions détaillées dans le tableau 8.

Bien que les effets des analogues des BZD diffèrent peu des BZD, le zolpidem (figure 31) et la zopiclone (figure 32) ont une structure chimique différente. Elles ont, en revanche, les mêmes caractères basiques et lipophiles.

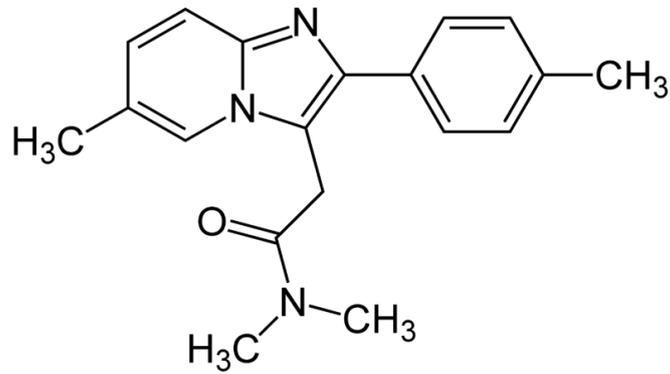


Figure 31 : **Structure chimique du zolpidem** [61]

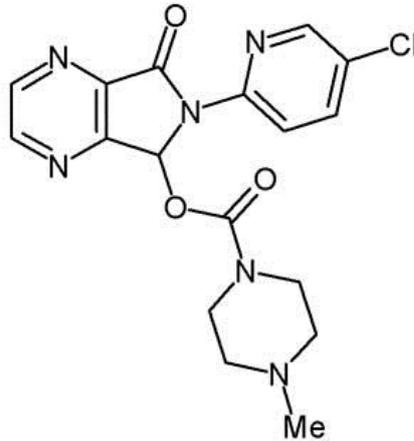


Figure 32 : **Structure chimique du zopiclone** [62]

2.2.2.6. Mécanisme d'action des benzodiazépines et de leurs analogues [54] [3] [60] [63] [64]

L'effet hypnotique des benzodiazépines et de leurs analogues s'explique par leur interaction avec la transmission GABAergique et plus précisément par leur action au niveau des récepteurs GABA_A.

Le GABA (ou acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il a un rôle important dans l'initiation et le maintien du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal (figure 33).

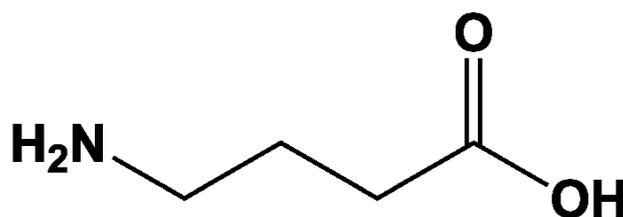


Figure 33 : **Structure chimique du GABA** [65]

À ce jour, trois types de récepteurs GABAergiques ont été découverts : les récepteurs GABA_A, les récepteurs GABA_B et les récepteurs GABA_C. Les benzodiazépines et apparentés agissent spécifiquement au niveau des récepteurs GABA_A.

Les récepteurs GABA_A sont principalement localisés au niveau du cortex, du tronc cérébral, du système limbique et des noyaux gris centraux et sont majoritairement post-synaptiques. Ce sont des récepteurs ionotropes pentamériques. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire constituée de cinq sous-unités parmi 18 existantes (3 sous-unités α , 3 sous-unités β , 3 sous-unités γ , une sous-unité δ , une sous-unité ϵ , une sous-unité θ et 3 sous-unités ρ) assemblées autour d'un pore central formant un canal chlore. Il existe de nombreuses combinaisons possibles de sous-unités mais la plus courante est $2\alpha_1, 2\beta_2$ et $1\gamma_2$ (figure 34).

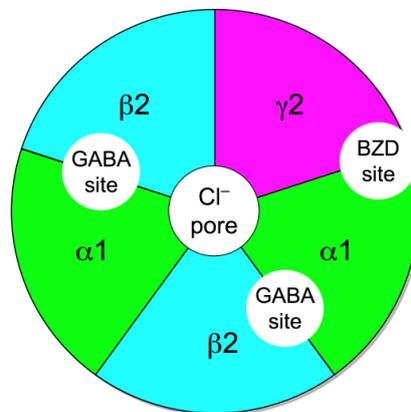


Figure 34 : **Schéma représentatif d'un récepteur ionotrope pentamérique GABA_A** [66]

La fixation de deux molécules de GABA sur leurs sites de liaison induit une ouverture du canal chlore et une entrée d'ions chlorure. Cela provoque une hyperpolarisation de la membrane empêchant la création d'un potentiel d'action.

En dehors des sites de fixation du GABA, les récepteurs GABA_A présentent d'autres sites de fixation pour différentes molécules, notamment les benzodiazépines, les barbituriques, certains stéroïdes et l'alcool. Ces dernières molécules modulent allostériquement le récepteur GABA_A, c'est-à-dire que leur fixation induit un changement dans la conformation du récepteur, le rendant plus sensible à l'action du GABA. Ainsi, elles potentialisent ses effets (figure 35).

Les benzodiazépines se fixent sur un site aux BZD sur le récepteur GABA_A, et potentialisent ainsi de façon plus ou moins spécifique la transmission GABAergique au niveau central, médullaire et périphérique. Les benzodiazépines augmentent ainsi la probabilité d'ouverture du canal chlore de la membrane neuronale, sans déclencher pour

autant directement cette ouverture. Elles n'agissent donc pas directement mais sensibilisent à l'activité du GABA. C'est une notion importante qui explique que l'inhibition induite au niveau de la transmission GABAergique ne puisse donc être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique, d'où le bon profil de tolérance de ces médicaments.

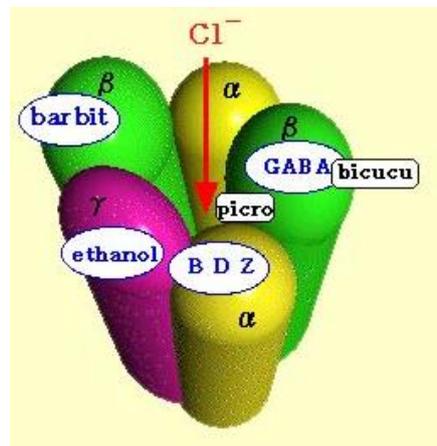


Figure 35 : **Schéma d'un récepteur GABA_A présentant différents sites de liaisons** [67]
 On remarque un site de liaison du GABA (GABA), un site de liaison aux benzodiazépines (BZD), un site de liaison aux barbituriques (barbit), un site de liaison à l'alcool (éthanol), un site de liaison à la bicuculline (bicucu) et un site de liaison à la picrotoxine (picro). Ces deux dernières molécules sont des antagonistes du récepteurs GABA_A ; ce sont des substances convulsivantes. La bicuculline entre en compétition avec le GABA au niveau de son site de fixation ; tandis que la picrotoxine agit au niveau du site de fixation des barbituriques. Notons que l'agoniste principal du récepteur GABA_A, outre le GABA, est le muscimol.

Les sites de fixation des benzodiazépines et de leurs analogues constituent les récepteurs aux BZ. Actuellement on distingue plusieurs types de récepteurs.

Les différences de sélectivité des benzodiazépines et des molécules apparentées à l'égard des récepteurs BZ₁ et BZ₂ peuvent expliquer les seuils d'activités différents. Ainsi, les benzodiazépines, qui se fixent sur les récepteurs BZ₁ et BZ₂ de façon non sélective, exercent des activités anxiolytiques et anticonvulsivantes préférentielles. En revanche, les analogues des benzodiazépines, qui se fixent avec plus d'affinité sur les récepteurs BZ₁, ont une activité hypnotique prédominante.

2.2.2.7. Propriétés pharmacocinétiques des BZD et de leurs analogues [68] [69]

La connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines est importante dans la compréhension de leur effet hypnotique : en effet, la durée d'action, caractéristique fondamentale du profil d'un hypnotique, dépend de l'absorption, de la distribution et de l'élimination de la molécule.

⇒ **L'absorption**

Les benzodiazépines à visée hypnotique et/ou analogues sont administrées par voie orale. Ce sont des molécules lipophiles : elles sont rapidement absorbées par le tractus digestif et passent la barrière hémato-encéphalique facilement. Leur concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1 et 3-4 heures. Cette absorption rapide est un facteur important car elle permet un début d'action précoce et donc un délai d'endormissement court pour l'insomniaque.

La prise d'aliments, de modificateurs du pH gastro-intestinal ou d'anticholinergiques ralentissent leur résorption et retardent leur action.

⇒ **La distribution**

Les benzodiazépines et leurs analogues sont distribués dans le sang et les organes richement vascularisés comme le cerveau, le cœur, le foie, les reins. Elles diffusent également dans le placenta et le lait maternel. La demi-vie des analogues des BZD est inférieure à celle des BZD.

Remarque : la liaison aux protéines plasmatiques est importante (entre 75 et 95%, voire plus pour le témazépam), ce qui affecte la durée d'action en diminuant l'excrétion. La liaison de la zopiclone aux protéines plasmatiques, quant à elle, est faible (45%).

⇒ **Le métabolisme**

Le métabolisme des benzodiazépines se fait principalement au niveau hépatique (figure 36).

Les benzodiazépines subissent deux types successifs de transformations :

➤ une transformation de phase I par les cytochromes (principalement le 3A4), type désalkylation, nitroréduction, hydroxylation. Les métabolites ainsi formés peuvent être pharmacologiquement actifs ou non.

➤ puis une transformation de phase II, la glucuronoconjugaison. Le métabolite formé est inactif et hydrosoluble donc éliminé par les urines.

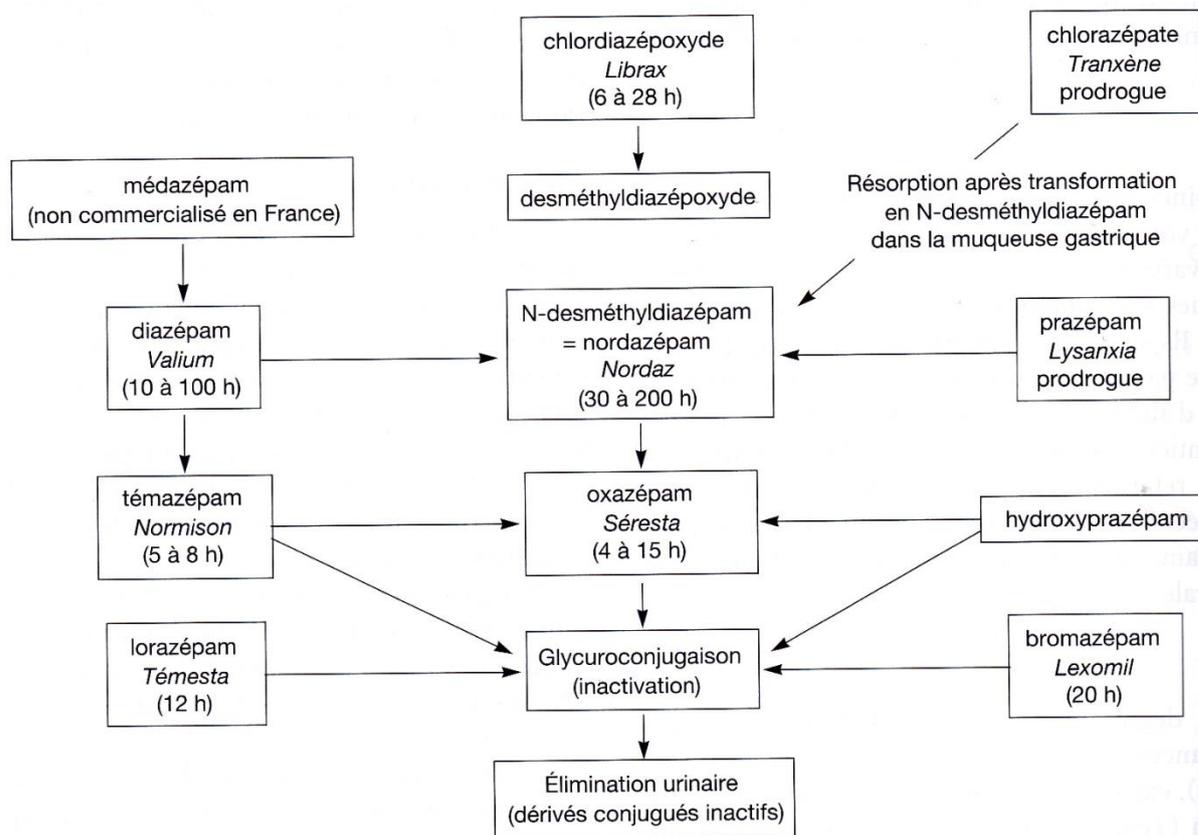


Figure 36 : Transformations métaboliques hépatique des principales benzodiazépines (demi-vies entre parenthèses) [64]

Le zolpidem et la zopiclone sont métabolisés par plusieurs cytochromes ; ce qui est un avantage par rapport aux benzodiazépines métabolisées seulement par le CYP 3A4 : en cas de modification du métabolisme, le risque d'effets négatifs pourrait être moindre.

⇒ L'élimination

L'élimination est presque totalement urinaire (80%).

⇒ Remarques

Chez les personnes âgées, la clairance diminue, la Cmax est augmentée de 50% et la demi-vie reste à peu près la même. La demi-vie augmente légèrement chez l'insuffisant rénal et nettement chez l'insuffisant hépatique (10 heures). Les posologies des BZD et de leurs analogues doivent donc être adaptées dans ces trois cas.

2.2.2.8. Effets des BZD et de leurs analogues sur l'architecture du sommeil [3] [2] [69] [70] [71]

À court terme, les benzodiazépines sont efficaces pour :

- améliorer l'appréciation subjective du sommeil ;
- diminuer le délai d'endormissement ;
- augmenter la durée du sommeil ;
- diminuer le nombre et la durée des éveils et micro-éveils pendant le sommeil.

Ces propriétés ont toutes été révélées objectivement par les enregistrements polysomnographiques du sommeil. Cependant, ces molécules ont uniquement un effet anti-éveil et la structure du sommeil qu'elles induisent ne ressemble pas au sommeil physiologique (figure 37).

⇒ **Effets sur le sommeil lent léger**

Le sommeil lent léger, et surtout le stade 2, est le seul à voir sa durée augmenter sous hypnotique, aux dépens du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Le retour à la normale se fait, en accord avec les propriétés pharmacologiques des diverses molécules, dès la première nuit de sevrage pour les benzodiazépines à demi-vie courte mais pas avant la quatrième nuit pour les benzodiazépines à demi-vie longue.

⇒ **Effets sur le sommeil lent profond**

Suite à l'allongement du stade 2, les benzodiazépines sont également responsables d'un raccourcissement du sommeil lent profond. Ce raccourcissement n'est visible qu'après plusieurs nuits de traitement et peut aller, chez certains sujets, jusqu'à la suppression totale du stade 4. En cas d'arrêt du traitement, le retour à la normale du sommeil lent profond est progressif et sans effet rebond.

⇒ **Effets sur le sommeil paradoxal**

Lors d'un traitement par les benzodiazépines, on remarque une augmentation de la latence d'apparition et une diminution de la durée totale du sommeil paradoxal, ainsi qu'une raréfaction des mouvements oculaires caractéristiques. Ces effets se dissipent en général après administration continue. En cas d'arrêt brutal du traitement par les benzodiazépines, on observe une augmentation de la durée du sommeil paradoxal qui est alors supérieure à la normale. Il s'agit d'un phénomène rebond.

L'action du zolpidem et de la zopiclone sur l'architecture du sommeil est plus discrète que celle des benzodiazépines. Ces deux molécules sont à l'origine d'une augmentation du

stade 2 du sommeil, d'aucune modification des stades 3 et 4, ni de modification significative du sommeil paradoxal.

Certaines études montrent une légère augmentation des stades 3 et 4 et une augmentation de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, sans pour autant en réduire la durée totale de façon constante.

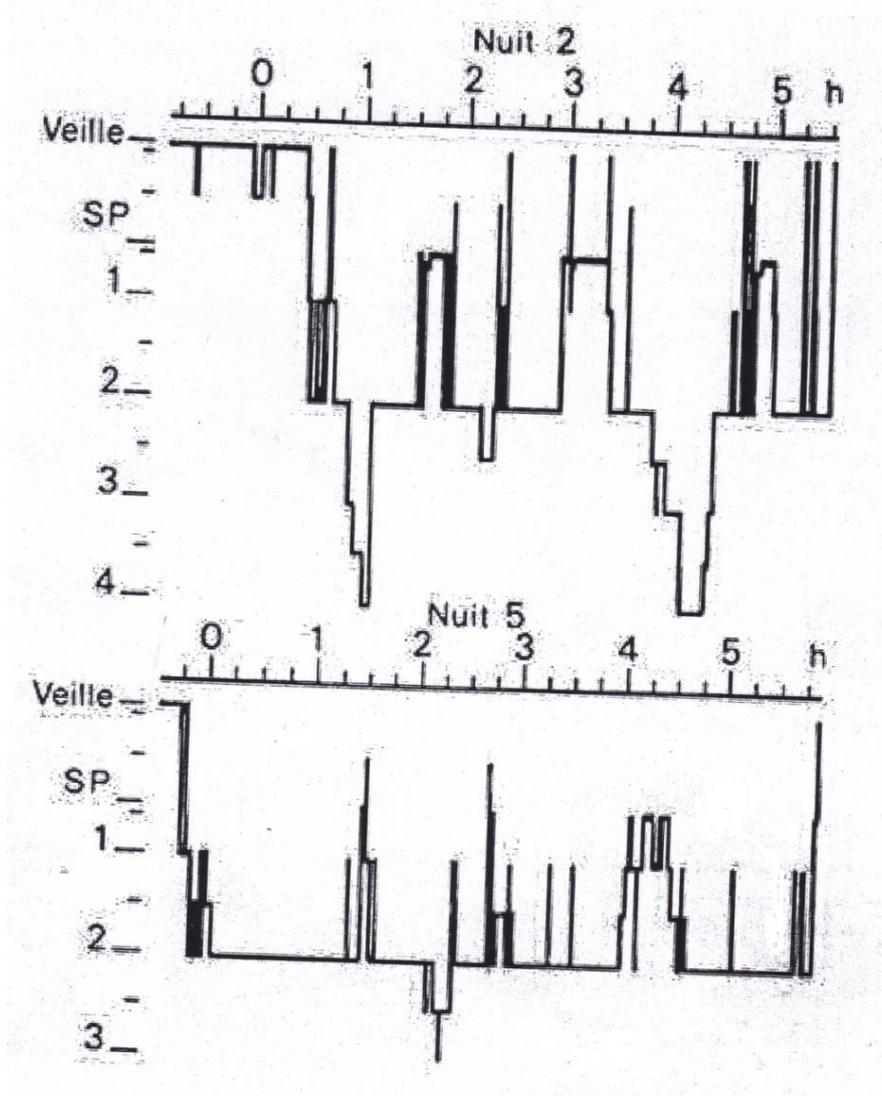


Figure 37 : **Hypnogramme d'un sujet mauvais dormeur** [13]

En haut, nuit de contrôle sous placebo : difficultés d'endormissement, trouble du maintien du sommeil avec 5 heures de sommeil total, très peu de stade 4 dans le premier cycle et aucun dans le deuxième cycle. Par contre le stade 4 est repoussé en fin de nuit.

En bas, deuxième nuit sous BZD (brotizolam à 5mg) : disparition des troubles de l'installation et du maintien du sommeil. Le sujet dort une heure de plus mais a une disparition complète du stade 4 et des épisodes de SP très court en début de nuit.

2.2.2.9. Effets indésirables des benzodiazépines et de leurs analogues [72] [3] [69] [1] [71] [73] [74] [64] [75] [76]

Les effets résiduels diurnes

Les effets résiduels diurnes, tels que fatigue, somnolence, céphalées, diminution des performances psychomotrices, sont les effets indésirables les plus rapportés. Ils apparaissent dès le lever et peuvent perdurer durant toute la journée. Ils sont d'autant plus importants que la demi-vie du médicament est longue, que la durée du traitement est prolongée et que la dose administrée est importante. Le zolpidem et la zopiclone, ayant une courte durée d'action, sont donc à privilégier. Les analogues des benzodiazépines sont rapidement éliminés par l'organisme, le patient peut ainsi se réveiller en milieu de nuit, sans réussir à se rendormir. Ils reprennent alors souvent un comprimé vers 3-4 heures du matin, augmentant les effets résiduels diurnes.

Ces effets ne sont pas seulement désagréables, ils sont également dangereux. En effet, de nombreuses études soulignent les risques de chutes, notamment chez les personnes âgées, et les risques d'accidents de voiture ou de travail. Les effets résiduels des benzodiazépines sont souvent comparés à ceux de l'alcool. Cependant, alors que les contrôles d'alcoolémie au volant se multiplient depuis quelques années, le contrôle de la prise de benzodiazépines est bien plus rare. Afin de prévenir le patient, un pictogramme figurant sur les boîtes d'hypnotiques indique le niveau de danger en cas de conduite d'un véhicule. Avec les benzodiazépines et leurs analogues, le danger est élevé : le pictogramme est de niveau 3.

Le phénomène de tolérance

Avec les benzodiazépines, les études montrent l'apparition d'un phénomène de tolérance après parfois une à deux semaines de traitement quotidien seulement. Leur efficacité est alors diminuée et la dose thérapeutique initiale n'est plus suffisante pour induire et maintenir le sommeil.

Avec le zolpidem et la zopiclone, les études sont controversées. Les plus anciennes, menées le plus souvent sur des animaux, assurent que ces deux molécules n'induisent aucune tolérance. Cependant, de nombreux auteurs soulignent le manque d'études comparatives menées chez l'Homme et dénoncent les méthodes utilisées. Une seule étude menée en 1997 sur 28 jours prouve que l'efficacité du zolpidem diminue avec le temps. Par prudence, on considère donc que le zolpidem et la zopiclone induisent une tolérance mais que celle-ci serait moins importante que celle induite par les benzodiazépines.

Cette tolérance représente un danger puisque qu'elle peut pousser le patient à augmenter lui-même les doses de son traitement voire à associer plusieurs hypnotiques. Cet usage abusif détériore fortement la qualité du sommeil et majore les effets indésirables.

□ **Le phénomène de dépendance et le sevrage**

La dépendance aux hypnotiques est caractérisée par l'apparition d'une insomnie de rebond à l'arrêt du traitement. Avec les molécules de courte durée d'action, elle est importante et survient en moyenne dans les 24 heures qui suivent l'arrêt du traitement. Avec les molécules de longue durée d'action, la dépendance est plus discrète et survient seulement 3 à 10 jours après l'arrêt. Son risque d'apparition augmente avec un traitement de longue durée, des doses importantes, lorsqu'on associe plusieurs benzodiazépines ou lorsque le patient a des antécédents de dépendance (y compris à l'alcool).

Ainsi, lorsqu'il arrête son traitement, le patient se trouve incapable de dormir, parfois pendant plusieurs nuits successives. Il est alors convaincu de ne plus pouvoir se passer de son traitement.

Outre l'insomnie de rebond, l'arrêt brutal d'un traitement par les benzodiazépines ou leurs analogues peut provoquer un syndrome de sevrage. Celui-ci peut durer une à six semaines et provoquer notamment anxiétés, céphalées, hypersensibilités aux stimuli sensoriels, troubles de la perception, trémulations, raideurs musculaires, tachycardies, sueurs, attaques de panique, états confusionnels, bouffées délirantes et parfois même des crises convulsives. Ce syndrome de sevrage peut également apparaître lors d'une utilisation chronique de benzodiazépines ou analogues. Afin de l'éviter, il est important de ne pas arrêter brutalement le traitement hypnotique mais de mettre en place une diminution très progressive des doses.

Les études sont nombreuses et unanimes : les benzodiazépines induisent une dépendance, ainsi qu'une insomnie rebond et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

En ce qui concerne le zolpidem et la zopiclone, les études sont, une fois de plus, controversées. La plupart attestent l'absence de dépendance et d'insomnie de rebond en cas d'arrêt brutal. Cependant, de nombreux auteurs dénoncent le manque d'études menées sur l'Homme et les techniques utilisées. On considère que le zolpidem et la zopiclone induisent une dépendance et une insomnie de rebond en cas d'arrêt brutal de façon moins prononcées qu'avec les benzodiazépines.

□ **Les autres effets indésirables**

Les benzodiazépines et leurs analogues peuvent également être responsables d'amnésie antérograde, de troubles de l'humeur et/ou du comportement, d'éruptions

cutanées, d'hypotonie musculaire, d'asthénie, de diplopie, de troubles de la ventilation chez les sujets atteints d'apnée du sommeil et de troubles de la libido.

Le zolpidem et la zopiclone provoquent parfois des troubles gastro-intestinaux type nausées et vomissements, somnambulisme et, rarement, une augmentation des enzymes hépatiques. Certains patients se plaignent d'une sécheresse buccale et d'un goût métallique avec la zopiclone.

2.2.2.10. Contre-indication des benzodiazépines et de leurs analogues [74] [69] [70] [77]

Deux contre-indications doivent être absolument respectées :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants ;
- insuffisance respiratoire sévère.

En cas d'insuffisance respiratoire modérée ou de myasthénie, la posologie doit être diminuée et l'administration nécessite une surveillance étroite.

Plusieurs études ont montré que le zolpidem et la zopiclone apparaissent moins myorelaxants et moins dépresseurs respiratoires que les benzodiazépines.

La prescription de zopiclone s'accompagnerait même d'une non aggravation voire d'une amélioration de l'index d'apnées dans le cadre des syndromes d'apnées du sommeil discrets et modérés alors qu'elle aurait une action défavorable sur les syndromes d'apnées du sommeil sévères.

Leur utilisation chez les patients souffrant de désordres respiratoires semble être plus sûre qu'avec les benzodiazépines classiques. Ils pourront donc être prescrits avec prudence chez les insuffisants respiratoires modérés.

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, il est nécessaire d'adapter la posologie.

Chez l'enfant, la prescription ne peut qu'être exceptionnelle, ponctuelle et de courte durée. Durant la grossesse, la prescription de toute médication est déconseillée ; en fin de grossesse, ces médicaments peuvent faire courir le risque de survenue, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. L'utilisation des benzodiazépines n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Chez le sujet âgé, une posologie réduite doit être utilisée du fait des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement et d'une augmentation possible de sensibilité des récepteurs.

2.2.2.11. Interactions médicamenteuses des benzodiazépines et de leurs analogues [77] [69] [63] [70] [78] [76]

L'alcool est déconseillé car il majore les effets sédatifs des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines. Il faut donc éviter les boissons alcoolisées et penser également aux médicaments contenant de l'alcool (sirops, gouttes).

Il faut également prendre en compte les autres dépresseurs du SNC :

- les dérivés morphiniques et les barbituriques car ils altèrent la vigilance et augmentent le risque de dépression respiratoire qui peut être fatale en cas de surdosage ;
- les neuroleptiques, les anxiolytiques, les autres hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène, le thalidomide car ils majorent la dépression centrale ;
- la buprénorphine car elle majore le risque de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque et informer le patient de bien respecter les doses prescrites.

Il existe des interactions médicamenteuses propres au zolpidem et à la zopiclone :

- l'association des analogues des benzodiazépines avec la rifampicine nécessite des précautions d'emploi. En effet, la rifampicine (inducteur enzymatique) augmente le métabolisme du zolpidem et de la zopiclone, ce qui diminue leur concentration plasmatique et donc leur efficacité.
- l'association avec d'autres médicaments sont également à prendre en compte.

La clozapine augmente le risque de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

Certains macrolides comme la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine ; certains antifongiques azolés comme le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole ainsi que certains antiviraux comme le ritonavir. Ce sont des inhibiteurs enzymatiques, ce qui entrainerait une légère augmentation des effets sédatifs de ces hypnotiques.

2.2.2.12. Intoxication aiguë aux benzodiazépines [75] [79]

Les benzodiazépines sont une cause fréquente d'intoxication aiguë, présente dans environ 60% des intoxications médicamenteuses volontaires.

❖ Signes cliniques d'une intoxication pure

Des accidents graves se produisent chez l'enfant à faibles doses et chez l'adulte à partir de doses plus conséquentes. Mais la dose toxique dépend du profil pharmacologique : elle est variable en fonction de chaque benzodiazépine. Elle est de manière générale supérieure à 10 ou 15 fois la dose thérapeutique quotidienne pour les dérivés à activité hypnotique.

Les intoxications sont très fréquentes et la symptomatologie sera d'autant plus grave que :

- le délai d'action est court ;
- l'action hypnotique est forte ;
- le patient est âgé.

Ce surdosage se manifeste par des troubles du comportement et de la conscience au début, à type de désinhibition, agressivité, ébriété avec augmentation des effets sédatifs sur le SNC (sommolence, obnubilation). Dans la majorité des cas, on constate une amnésie antérograde. Puis, ces troubles peuvent conduire à la dépression respiratoire et cardiovasculaire jusqu'au coma. La dépression respiratoire survient surtout avec les benzodiazépines d'action rapide et chez la personne âgée. Quelquefois pourront être détectées, certaines perturbations hémodynamiques : tachycardie et hypotension modérée. L'intoxication par les benzodiazépines seule est rarement grave.

Cependant, le pronostic vital peut être mis en jeu :

- lorsque la dose ingérée est massive ;
- lorsque la molécule est très sédatif;
- en cas d'antécédents médicaux tels que l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance hépatique et surtout en cas d'insuffisance respiratoire ;
- lors de l'association à d'autres déprimeurs du SNC (alcool, antidépresseurs tricycliques, etc.).

❖ Doses toxiques des benzodiazépines

Chez l'enfant, la dose toxique approximative en mg/kg est égale à la dose toxique adulte divisée par 100.

Spécialités	DCI	Dose toxique adulte	Pic plasmatique
Havlane [®]	Loprazolam	10 mg	1h
Noctamide [®]	Lormétazépam	20 mg	2-3h
Normison [®]	Témazépam	200 mg	1-2h
Mogadon [®]	Nitrazépam	100 mg	2h
Nuctalon [®]	Estazolam	100 mg	1h-1h30

❖ Traitement de l'intoxication

Le traitement est le plus souvent symptomatique (figure 38) :

✓ **traitement évacuateur**

C'est une évacuation digestive réalisée en cas d'ingestion récente (inférieure à 4 heures) par lavage gastrique avec charbon activé chez un sujet conscient.

✓ **traitement symptomatique**

Il consiste en un maintien des fonctions vitales essentielles (par réanimation respiratoire et cardiovasculaire) qui peut être associé à une diurèse osmotique avec contrôle de la balance acido-basique et de l'équilibre ionique.

✓ **traitement par antidote** : Flumazénil = Anexate[®]

Cette molécule est une imidazo-benzodiazépine qui déplace la benzodiazépine du récepteur de façon compétitive au niveau des récepteurs centraux.

Dans les intoxications aux benzodiazépines à action courte, le patient se réveille après 1 à 2 minutes.

Dans les intoxications aux benzodiazépines à action longue, le flumazénil, du fait de sa demi-vie courte (environ 60 minutes), doit être administré à plusieurs reprises (toutes les 2-3 heures), ou en perfusion continue.

Il est utilisé en cas d'intoxication grave, en particulier devant un risque majeur de défaillance respiratoire notamment, chez le sujet âgé.

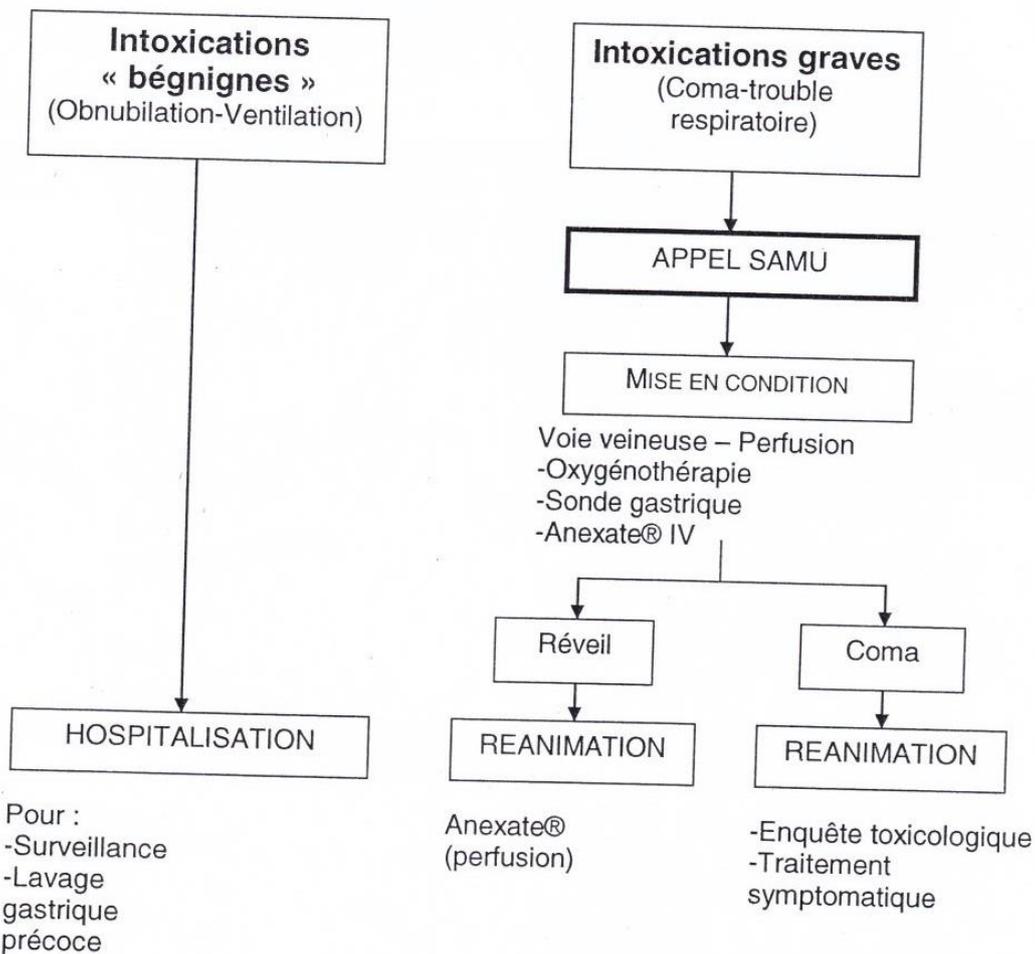


Figure 38 : Traitements adaptés au type d'intoxication par les benzodiazépines [79]

2.2.3. Les antihistaminiques

2.2.3.1. Généralités [3]

Bien que principalement utilisés dans le traitement de l'allergie, certains antihistaminiques anti-H₁ sont prescrits en cas d'insomnie, principalement en pédiatrie en raison de la contre-indication des benzodiazépines chez les enfants.

C'est le cas de l'hydroxyzine (Atarax[®]), dérivée de la pipérazine, et des dérivés des phénothiazines non neuroleptiques : l'alimémazine (Théralène[®]) et la prométhazine (Phénergan[®]). La doxylamine (Donormyl[®], Lidène[®]), autre dérivé phénothiazinique non neuroleptique, est contre-indiquée chez les moins de 15 ans. Cette dernière est non listée.

2.2.3.2. Mécanisme d'action des anti-H₁ [3]

Les antihistaminiques, comme leur nom l'indique, s'opposent aux effets de l'histamine.

L'histamine est à la fois un neuromédiateur et une hormone locale. En tant que neuromédiateur, elle est principalement présente dans les neurones des noyaux tubéromammillaires de l'hypothalamus postérieur et fait partie du système d'éveil.

En tant qu'hormone locale, elle est présente dans les mastocytes de différents tissus, notamment la peau, les poumons, le tractus gastro-intestinal, l'estomac et le sang, et participe aux réactions allergiques et inflammatoires.

Les anti-H₁ sont des antagonistes compétitifs et réversibles, spécifiques des récepteurs H₁. Leur activité est due à leur groupement éthylamine (X-C-C-N), analogue de la chaîne latérale de l'histamine, qui se fixe de façon compétitive sur le récepteur H₁, s'opposant ainsi aux effets de l'histamine mais pas à sa libération.

Les molécules utilisées comme hypnotiques passent la BHE. C'est grâce au blocage des récepteurs H₁ au niveau du système nerveux central, qu'elles ont une action sédatrice, antiémétique, antivertigineuse et antinaupathique.

Les anti-H₁ ont aussi une action dans la prévention des allergies de type I.

Cependant, les anti-H₁ bloquent aussi, en général, d'autres types de récepteurs :

- l'hydroxyzine, l'alimémazine, la doxylamine et la prométhazine ont des effets anticholinergiques responsables de nombreux effets indésirables ;
- l'alimémazine et la prométhazine ont des effets adrénolytiques périphériques responsables d'hypotension orthostatique.

2.2.3.3. Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques hypnotiques [76] [80] [60]

Les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des antihistaminiques-H₁ sont relativement peu connues en raison de leur ancienneté et de leur relative bonne tolérance.

⇒ **Absorption**

En règle générale, on peut dire que leur absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1,5 et 3 heures. Après administrations répétées, notamment avec l'hydroxyzine, on constate un risque d'accumulation.

⇒ **Distribution**

La biodisponibilité des antihistaminiques hypnotiques est généralement moyenne. Leur demi-vie est prolongée. Leur liposolubilité leur permet de passer la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique leurs effets sédatifs.

⇒ **Métabolisme et élimination**

Le métabolisme est intense pour l'hydroxyzine et la prométhazine. Un des métabolites de l'hydroxyzine est la cétirizine, pharmacologiquement actif. En ce qui concerne la doxylamine, 60% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

⇒ **Remarques**

Les patients âgés, les insuffisants hépatiques ou rénaux ont une demi-vie d'élimination pouvant être augmentée ; les posologies doivent donc être adaptées.

2.2.3.4. Effets des antihistaminiques sur l'architecture du sommeil

Les effets des antihistaminiques hypnotiques sur l'architecture du sommeil sont mal connus.

2.2.3.5. Effets indésirables des hypnotiques antihistaminiques [54] [76] [1] [76]

Les effets indésirables des hypnotiques antihistaminiques sont liés à leur action sur le système nerveux central, à leurs effets anticholinergiques et adrénolytiques ainsi qu'aux réactions d'hypersensibilité qu'ils peuvent provoquer.

Les effets indésirables communs aux hypnotiques antihistaminiques sont une somnolence résiduelle (qui s'explique aisément par leur longue demi-vie d'élimination) et des effets anticholinergiques, tels que sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, palpitations cardiaques et rétention urinaire.

Avec l'hydroxyzine, l'alimémazine et la prométhazine, on rapporte des réactions d'hypersensibilité (prurit, eczéma, parfois même œdème de Quincke et choc anaphylactique), des réactions psychiatriques (confusion, excitation, hallucination, nervosité, etc.) et des réactions neurologiques (troubles de l'équilibre, vertiges, tremblements, troubles de la mémoire et de la concentration).

L'alimémazine et la prométhazine peuvent provoquer des hypotensions orthostatiques (liées à leur action adrénolytique), des photosensibilisations et, rarement des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, neutropénie, anémie hémolytique).

En cas de surdosage seulement, la présence de dérivés terpéniques dans le sirop d'hydroxyzine peut provoquer des convulsions chez le nouveau-né et les enfants ainsi que de l'agitation et des confusions chez la personne âgée.

2.2.3.6. Contre-indications des hypnotiques antihistaminiques [76]

Contre-indications communes :

- hypersensibilité à l'un des constituants, à l'un des métabolites du médicament ou à un dérivé de la même famille ;
- liées aux effets anticholinergiques :
 - antécédents personnels ou familiaux de glaucome par fermeture de l'angle iridocornéen ;
 - troubles uréoprostatiques à risque de rétention urinaire.

Contre-indications propres :

- dans la prise en charge des insomnies, l'hydroxyzine et l'alimémazine sont contre-indiquées chez les enfants de moins de trois ans pour les formes sirop ou gouttes (risque de mort subite du nourrisson) et de moins de six ans pour la forme comprimée ;
- la prométhazine (dans la prise en charge des insomnies) et la doxylamine sont, en revanche, réservées à l'adulte ;

➤ Les phénothiazines (alimémazine et prométhazine) sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'agranulocytose.

2.2.3.7. Interactions médicamenteuses des hypnotiques antihistaminiques [76]

⇒ **Interactions médicamenteuses communes**

Pour les mêmes raisons que les benzodiazépines et leurs analogues, l'association avec l'alcool est déconseillée. Il faut également prendre en compte l'association avec les déprimeurs du SNC qui peuvent altérer la vigilance.

En raison d'une majoration des effets indésirables de type atropiniques (rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation, etc.), l'association des hypnotiques antihistaminiques avec les antidépresseurs imipraminiques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, la disopyramide ou les neuroleptiques phénothiaziniques nécessite une surveillance.

⇒ **Interactions médicamenteuses propres aux phénothiazines (alimémazine et prométhazine)**

L'association avec le sultopride est déconseillée car cela majore le risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Le sirop d'alimémazine contient 380 mg d'alcool par 10 ml. Son association avec des médicaments provoquant une réaction antabuse est déconseillée (disulfirame, chloramphénicol, glibenclamide et glipizide, griséofulvine, nitro-imidazolés, kétoconazole et procarbazine).

2.2.4. Les antidépresseurs [76] [81]

2.2.4.1. Propriétés

Les antidépresseurs peuvent avoir une action hypnotique proprement dite :

- augmentation du temps de sommeil total ;
- diminution de la latence d'endormissement ;
- diminution du nombre et de la durée des éveils intercurrents.

Les propriétés hypnotiques sont dues aux effets antagonistes sur les récepteurs α et histaminiques H_1 .

Les antidépresseurs entraînent également des modifications du sommeil : ils retardent l'apparition du premier épisode de sommeil paradoxal (SP) et réduisent sa

quantité. Ils ont aussi un effet sur le sommeil lent profond : ils augmentent généralement le stade 4.

Tous ces effets ne sont pas présents pour tous les antidépresseurs. Ils se voient plus particulièrement pour les antidépresseurs tricycliques sédatifs (Laroxyl[®], Defanyl[®], Quitaxon[®], Surmontil[®]) et pour quelques antidépresseurs non tricycliques comme la miansérine (Athymil[®]).

Toutes ces molécules ont un effet hypnotique immédiat : l'effet est observé dès la première prise, alors qu'il faut attendre au moins deux semaines pour constater une amélioration de la dépression.

Les antidépresseurs présentent l'avantage de ne pas entraîner de dépendance ni d'accoutumance. Il semblerait qu'ils gardent leur efficacité pendant plusieurs mois. Par contre, leur principal inconvénient (pour les antidépresseurs tricycliques) est de posséder des propriétés anticholinergiques ce qui explique certains effets indésirables et contre-indications.

2.2.4.2. Indications

L'antidépresseur est le traitement de choix pour le sujet insomniaque présentant une pathologie dépressive avérée. D'ailleurs, l'insomnie du petit matin (souvent révélatrice d'un syndrome dépressif) répond bien à tous les types d'antidépresseurs.

Comme l'insomnie découle de la pathologie psychiatrique, c'est donc cette pathologie qui doit être prise en charge de façon spécialisée pour pouvoir espérer corriger les troubles du sommeil. L'antidépresseur est donc utilisé à dose usuelle, seul ou en association avec un autre hypnotique.

En ce qui concerne les insomnies sans pathologie psychiatrique associée, notamment les insomnies d'endormissement ou de milieu de nuit, il faut privilégier l'administration d'antidépresseurs sédatifs (Laroxyl[®], Elavyl[®], Athymil[®]). Dans ce cas, de faibles posologies suffisent pour améliorer la qualité du sommeil. Ils sont prescrits le soir à des doses allant du dixième au tiers de la dose antidépressive.

Les antidépresseurs sédatifs utilisés à faibles doses, constituent une véritable alternative aux hypnotiques chez les patients ne présentant pas de dépression clinique évidente.

Les antidépresseurs sont également utiles dans le traitement des insomnies par surconsommation médicamenteuse : ils peuvent permettre un sevrage progressif aux benzodiazépines. Ils peuvent aussi être employés lorsqu'on suspecte un risque de dépendance aux autres hypnotiques ou un syndrome sous-jacent, non évident cliniquement. D'une manière générale, on peut avoir recours aux antidépresseurs en cas d'échec des benzodiazépines ou lorsque celles-ci sont contre-indiquées.

2.2.4.3. Valdoxan[®] : nouvelle classe d'antidépresseur [76]

Valdoxan[®], apparu sur le marché en France en 2010, renferme un principe actif agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine : il s'agit de l'agomélatine.

La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher. En l'absence d'amélioration, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, au coucher.

Valdoxan[®] est le premier antidépresseur qui active les récepteurs de la mélatonine, hormone du sommeil. Selon Christian Guilleminault, directeur du Centre du Sommeil de l'Université de Standford, aux Etats-Unis, « Valdoxan[®], en plus d'être un antidépresseur efficace, semble pouvoir améliorer la structure du sommeil sans entraîner de somnolence diurne ».

Selon l'HAS, son efficacité est modeste et bien toléré, à l'exception des effets hépatiques. C'est pourquoi, une surveillance biologique hépatique est nécessaire avant et pendant le traitement.

2.2.5. Le Circadin[®] [82]

2.2.5.1. Présentation

Le Circadin[®] est une spécialité contenant 2 mg de mélatonine à libération prolongée. Bien qu'isolée depuis 1958 par Lerner, la mélatonine n'est utilisée dans le traitement de l'insomnie que depuis peu de temps.

En effet, ce n'est que le 29 Juin 2007 que les comprimés de Circadin[®] obtiennent une autorisation de mise sur le marché européenne.

2.2.5.2. Indication du Circadin[®] [83] [84] [85]

Le Circadin[®] présente l'indication suivante : « traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les patients de 55 ans ou plus ».

Avec l'âge, la glande pinéale produit parfois moins de mélatonine, provoquant ainsi des insomnies. L'administration de mélatonine exogène rétablit donc les taux plasmatiques de l'hormone et restaure le sommeil. Ceci explique l'indication du Circadin[®] dans le traitement de l'insomnie primaire chez le patient de 55 ans ou plus.

La posologie recommandée est de 2mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas, sur une période de 3 semaines maximum.

2.2.5.3. Propriétés pharmacocinétiques du Circadin®

Après administration orale, l'absorption de la mélatonine est rapide et complète, mais peut être réduite chez les personnes âgées (jusqu'à 50%). Le pic plasmatique de mélatonine est obtenu 45 minutes environ après ingestion et sa cinétique est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg. La prise d'aliments retarde l'absorption de la mélatonine et réduit le pic de concentration ; il est donc conseillé de prendre Circadin® en dehors des repas.

La liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 60%. Elle se lie principalement à l'albumine de façon réversible et passe aussi la BHE.

La demi-vie d'élimination de la mélatonine à libération immédiate est très courte (de 20 à 40 minutes) car son effet de premier passage hépatique est important. Sa durée d'action est donc très réduite. La demi-vie d'élimination de la mélatonine à libération prolongée est, en revanche, de 3,5 à 4 heures. Cette forme de mélatonine permet d'obtenir des concentrations significatives sur une durée prolongée, mimant ainsi la production endogène.

La mélatonine est principalement métabolisée au niveau hépatique, sous l'effet des cytochromes CYP 1A1, CYP 1A2, voire CYP 2C19. Le principal métabolite formé est inactif. L'élimination de la mélatonine est rénale : 89% sous forme de 6-hydroxymélatonine sulfoconjuguée et glucuronoconjuguée et 2% sous forme de principe actif inchangé.

2.2.5.4. Effets du Circadin® sur le sommeil

Après sa découverte par Lerner en 1958, de nombreuses études ont rapporté les effets inducteurs de la mélatonine sur le sommeil. En 2005, une analyse regroupant 17 études confirme que la mélatonine diminue la latence d'endormissement et augmente l'efficacité et la durée du sommeil, tout en préservant son architecture. On suggère alors que la mélatonine pourrait avoir une utilité dans le traitement des insomnies, en particulier chez les personnes âgées dont la sécrétion de mélatonine est altérée.

2.2.5.5. Effets indésirables du Circadin®

Les effets indésirables du Circadin® sont plutôt rares. Contrairement aux hypnotiques classiques, la mélatonine n'induit généralement pas de somnolence subjective, de besoin irréprensible de dormir ou de déficience majeure dans les performances cognitives. Elle induit plutôt un état comportemental qui ressemble à l'éveil calme et qui prédispose à l'endormissement. Une étude menée en 2003 compare les effets de 5 mg de mélatonine à ceux de 10 mg de témazépam. D'une part, le témazépam a provoqué une augmentation brutale et brève de la somnolence subjective, tandis que la mélatonine l'a augmentée

progressivement et l'a maintenue sur une période beaucoup plus longue. D'autre part, contrairement au témazépam, la mélatonine n'a pas diminué les performances du patient et n'a pas provoqué de changement significatif dans l'architecture du sommeil.

La mélatonine se rapprocherait donc de l'hypnotique idéal : amélioration du sommeil, de la vigilance matinale et peu d'effets indésirables. Cependant, il convient de savoir que la mélatonine n'est pas toujours efficace. En effet, toutes les insomnies ne sont pas dues à une diminution de la production endogène de mélatonine.

2.2.5.6. Contre-indications du Circadin®

Le Circadin® n'est contre-indiqué qu'en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants.

2.2.5.7. Interactions médicamenteuses du Circadin®

Les interactions médicamenteuses peuvent être pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques :

✓ **interactions pharmacocinétiques :**

- la fluvoxamine, le 5- ou le 8-méthoxypsoralène, la cimétidine, l'oestrogénothérapie et les quinolones sont à éviter car ils augmentent la concentration de la mélatonine en inhibant son métabolisme ;
- la carbamazépine, la rifampicine et le tabagisme réduisent le taux de mélatonine en augmentant son métabolisme.

✓ **interactions pharmacodynamiques :**

- l'alcool est proscrit car il diminue l'efficacité du Circadin® sur le sommeil ;
- le Circadin® peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines et apparentés et causer une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination.

2.2.5.8. Règles de prescription et de délivrance

Le Circadin® est une spécialité de liste II qui ne nécessite pas de prescription particulière. Cette dernière est cependant limitée à 21 jours et n'est pas renouvelable. Le Circadin® n'est pas remboursé par la sécurité sociale et coûte environ 30 euros.

2.2.6. Indications, formes et posologies des hypnotiques [76]

⇒ **Les benzodiazépines et analogues**

Ils sont réservés à l'adulte ou non recommandés chez l'enfant (interdits chez les enfants de moins de 6 ans, car la forme comprimé ne leur est pas adaptée). La posologie est toujours la dose efficace la plus faible sur la plus courte période possible. La durée de traitement recommandée est de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire. Cependant, il est parfois nécessaire de prolonger ces périodes. Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié chez la personne âgée, l'insuffisant rénal et/ou hépatique.

⇒ **Les hypnotiques antihistaminiques**

Bien que prescrits dans le traitement de l'allergie, nous nous intéresserons à leurs propriétés hypnotiques seulement.

Ainsi, l'hydroxyzine est indiquée dans le traitement à court terme des insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans.

L'alimémazine, comme les benzodiazépines et analogues, est indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires et est autorisé chez les enfants de plus de 3 ans.

Sous forme de comprimé, la prométhazine est réservée à l'adulte et est indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires pour une période de 2 à 5 jours. Si l'insomnie persiste, le traitement devra être réévalué.

La doxylamine n'a aucune indication dans le traitement de l'allergie. Elle est uniquement utilisée dans le traitement des insomnies occasionnelles de l'adulte pour une période de 2 à 5 jours. Comme avec la prométhazine, si l'insomnie persiste, le traitement devra être réévalué. Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié chez la personne âgée, l'insuffisant rénal et/ou hépatique.

Aucun hypnotique n'a l'indication « insomnie chronique ». Tous traitent les insomnies occasionnelles ou à court terme.

	DCI (SPÉCIALITÉ)	FORME et COMPOSITION	POSOLOGIE	
BZD de longue durée d'action	Nitrazépam (Mogadon®)	20 cps sécables de 5 mg	Réservés à l'adulte ou non recommandé chez l'enfant (interdits chez les enfants de moins de 6 ans, car la forme comprimé ne leur est pas adaptée) 1 cp/jour maximum au coucher sur une période de 4 semaines maximum (y compris la période de réduction de la posologie) sauf pour le flunitrazépam : 14 jours maximum. Toujours énoncer clairement la durée du traitement.	
	Estazolam (Nuctalon®)	20 cps de 2mg		
	Flunitrazépam (Rohypnol®)	7 cps de 1 mg		
BZD de durée d'action intermédiaire	Loprazolam (Havlane®)	20 cps de 1 mg	Toujours énoncer clairement la durée du traitement.	
	Lormétazépam (Noctamide®)	14 cps de 1 mg 14 cps de 2 mg		
	Témazépam (Normison®)	14 cps de 10 mg 7 cps de 20 mg		
Analogues des BZD de courte durée d'action	Zolpidem (Stilnox®)	7 cps de 10 mg 14 cps de 10 mg		
	Zopiclone (Imovane®)	5 cps de 3,75 mg 14 cps de 3,75 mg 5 cps de 7,5 mg 14 cps de 7,5 mg		
Anti-H₁	Hydroxyzine (Atarax®)	30 cps de 25 mg	Pour les enfants de plus de 6 ans : 1mg/kg/j en une prise au coucher pendant 2 semaines maximum	
		Flacon de 200 ml de sirop à 2mg/ml	Pour les enfants de plus de 3 ans : 1mg/kg/j en une prise au coucher pendant 2 semaines maximum	
	Alimémazine (Théralène®)	50 cps de 5 mg	Pour les enfants de plus de 6 ans : 0,25 à 0,5 mg/kg/j en une prise au coucher (1cp si 20 à 40 kg, 2cps si 40 à 50 kg)	Adulte : 5 à 20 mg/j en une prise au coucher (1 à 4 cps, 10 à 40 ml de sirop ou 5 à 20 gouttes)
		Flacon de 150 ml de sirop à 0,5 mg/ml	Pour les enfants de plus de 3 ans : 0,25 à 0,5 mg/kg/j en une prise au coucher (0,5 à 1 ml de sirop/kg ou 0,2 à 0,5 gtte/kg)	
		Flacon de 30 ml de gouttes à 4% - 1mg/gtte		
	Prométhazine (Phénergan®)	20 cps de 25 mg	Réservé à l'adulte : 1 à 2 cps le soir au coucher, sur une période aussi brève que possible (2 à 5j)	
Doxylamine (Donormyl®)	10 cps de 15 mg 10 cps eff. de 15 mg	Réservé à l'adulte : 7,5 à 15 mg/j (30 mg/j maximum) en une prise au coucher sur une période aussi brève que possible (2 à 5 jours)		

Tableau 9 : **Formes et posologies des médicaments hypnotiques [70]**

2.2.7. Choix du traitement hypnotique [59] [76] [86]

Le choix du traitement hypnotique se fait selon plusieurs critères :

➤ **le type d'insomnie** : il faut privilégier les hypnotiques de courte durée d'action lors d'une insomnie d'endormissement et ceux de plus longue durée d'action en cas d'insomnie de maintien.

➤ **la cinétique de la molécule** : son délai et sa durée d'action sont liés à la dose administrée et à sa demi-vie d'élimination. Les molécules à demi-vie courte ou moyenne doivent être privilégiées afin d'éviter ou de limiter les effets résiduels diurnes.

➤ **le risque d'interactions médicamenteuses** : il faut essayer d'éviter de cumuler plusieurs médicaments psychotropes.

➤ **l'état physiologique du patient** : il conditionne sa sensibilité et la capacité d'élimination du produit.

- En cas d'insuffisance respiratoire, on privilégie les hypnotiques antihistaminiques ou les analogues des benzodiazépines qui sont mieux tolérés. En cas d'apnée du sommeil, les benzodiazépines et leurs analogues sont formellement contre-indiqués.

- En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, les posologies doivent être diminuées. Si l'insuffisance hépatique est sévère, les benzodiazépines et les analogues sont contre-indiqués.

- En cas de glaucome par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire, les antihistaminiques sont contre-indiqués.

- Chez le patient âgé, la posologie du traitement hypnotique doit systématiquement être réduite pour éviter tout risque d'accumulation.

- Chez le nouveau-né et l'enfant, la prise en charge de l'insomnie passe avant tout par le respect des règles hygiéno-diététiques pour un meilleur sommeil. Et, dans le cas où la prescription est jugée incontournable, on privilégie les antihistaminiques dont l'AMM autorise l'administration aux enfants.

- Chez la femme enceinte, seule la doxylamine est autorisée.

➤ **les activités susceptibles d'être pratiquées par le patient** : conduite automobile ou utilisation de machines.

2.3. Principaux traitements non pharmacologiques des insomnies [87]

2.3.1. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

L'abord non pharmacologique du traitement de l'insomnie comprend deux axes :

- un volet comportemental ;
- un volet cognitif.

La prescription d'un traitement pharmacologique doit toujours s'accompagner d'une prise en charge non pharmacologique de l'insomnie. Dans le cas d'insomnie évoluant depuis plusieurs mois, les traitements non pharmacologiques présentent la meilleure balance bénéfices-risques. Ce sont les TCC qui ont fait la preuve à plusieurs reprises de leur efficacité dans l'insomnie psychophysiologique : elles ont une efficacité comparable à celle des hypnotiques mais avec une durée d'action plus longue. En quoi consistent-elles ?

Les TCC de l'insomnie mettent l'accent sur les facteurs psychologiques et comportementaux entretenant l'insomnie. Ce type d'intervention a pour objectifs de promouvoir une bonne hygiène de sommeil, de réduire l'activation physiologique et cognitive au coucher, d'éliminer certaines habitudes néfastes au sommeil, de corriger les conceptions erronées par rapport au sommeil et aux conséquences de l'insomnie.

2.3.1.1. Volet comportemental du traitement de l'insomnie

- **Donner au patient des explications sur le sommeil, l'éveil, leurs régulations**

Il convient d'éduquer le patient au sujet des aspects physiologiques et pathologiques du sommeil. Il ne s'agit pas de rentrer dans des détails trop complexes mais de donner des informations simples au sujet du sommeil. Ces informations aident le patient à mieux comprendre les actions thérapeutiques.

- **Les règles d'hygiène du sommeil**

Devant toute insomnie, il est indispensable d'expliquer au patient les règles élémentaires d'hygiène du sommeil. Ces règles doivent être vues comme un adjuvant aux autres approches thérapeutiques mises en place. Voici les règles d'hygiène du sommeil à promulguer au patient :

- ✓ limiter la consommation de stimulants dans les 4 à 6 heures précédant le coucher ;
- ✓ limiter la consommation d'alcool ;
- ✓ éviter les repas trop copieux avant le coucher ;
- ✓ éviter une activité physique après 17 heures ;
- ✓ favoriser les activités relaxantes avant le coucher ;
- ✓ concevoir la chambre comme un lieu propice au sommeil : réduire les bruits, faire l'obscurité, réserver ce lieu au sommeil et aux activités sexuelles uniquement ;
- ✓ se lever et faire autre chose si l'on se réveille au cours de la nuit, se recoucher dès que le sommeil se refait sentir ;
- ✓ maintenir des horaires de lever réguliers ;
- ✓ éviter les siestes.

➤ **Méthode de contrôle du stimulus**

Cette méthode vise à recréer une association mentale entre la chambre à coucher et le sommeil. Elle repose sur des consignes permettant au patient d'éviter de passer du temps au lit lors de périodes d'éveils.

➤ **Méthode de restriction du temps de sommeil**

L'insomniaque passe souvent trop de temps au lit éveillé. Ce temps passé au lit sans dormir nuit à l'efficacité du sommeil. Cette technique a pour but d'augmenter l'efficacité du sommeil en limitant le temps passé au lit. Ainsi, un état de privation de sommeil est créé et le patient ressent de la somnolence au moment du coucher. La restriction de sommeil s'effectue en retardant l'heure du coucher mais en maintenant constante l'heure du lever. Le temps passé au lit ne doit jamais être inférieur à cinq heures, les siestes diurnes sont interdites.

2.3.1.2. Volet cognitif du traitement de l'insomnie

Le traitement cognitif de l'insomnie consiste à repérer les fausses idées que le patient a au sujet du sommeil et à corriger les conclusions qu'il en tire. On parle de restructuration cognitive. L'objectif est de remettre en question les cognitions erronées, les pensées dysfonctionnelles et de les remplacer par des pensées alternatives plus adaptées.

L'insomniaque a trop de considération pour son sommeil, il s'inquiète de savoir s'il va dormir. Les signaux normalement indicateurs de sommeil sont pour lui indicateurs d'éveil. Il a très souvent une mauvaise conception des causes de l'insomnie, il dramatise les conséquences d'un manque de sommeil, il a des attentes irréalistes par rapport au sommeil. Toutes ces pensées entretiennent son insomnie. La thérapie cognitive vise à repérer les croyances, les peurs du patient. Un exemple d'outil repérant ces croyances se trouve en annexe n°3.

2.3.2. Les techniques de relaxation

L'insomnie est souvent associée à des degrés élevés de tension, d'anxiété. L'objectif des techniques de relaxation est de réduire cet état de tension, d'aider l'insomniaque à trouver un état de détente musculaire et psychique favorable au sommeil. De nombreuses techniques existent, ne seront citées que les principales, à savoir :

- ✓ la relaxation musculaire progressive ;
- ✓ l'hypnose ;
- ✓ le biofeedback.

2.3.3. La phytothérapie

Les plantes sont utilisées depuis très longtemps pour leurs vertus calmantes. En France, une vingtaine de plantes ont l'autorisation d'entrer dans la composition de médicaments traditionnellement utilisés dans les troubles mineurs du sommeil.

La valériane semble avoir une efficacité modeste sur la qualité du sommeil. Elle aurait une efficacité supérieure au placebo et proche de celle d'une benzodiazépine à dose faible. Actuellement, il n'existe pas de raisons d'en exclure l'utilisation sur des périodes courtes. Cependant, les extraits aqueux et hydroalcooliques de titre faible seraient à privilégier.

La mélisse, l'oranger, le tilleul, la verveine odorante, l'aubépine, le houblon, la passiflore n'ont pas montré leur efficacité sur les troubles du sommeil. Leurs effets secondaires ne sont pas connus mais à l'heure actuelle aucun effet indésirable grave n'a été retrouvé.

La prise d'une infusion vespérale favoriserait l'endormissement permettant au sujet de se ménager un moment de détente avant le coucher.

2.3.4. L'homéopathie

L'homéopathie peut être utilisée dans la prise en charge d'un patient insomniaque. Cette médecine permet en effet de proposer aux patients insomniaques un remède homéopathique, répondant ainsi à leur demande, tout en limitant la survenue d'effets indésirables.

3. Étude épidémiologique à l'officine

3.1. Présentation

Sur la base d'un questionnaire simple (annexe n°6), la consommation en hypnotiques de la clientèle d'une officine rurale implantée à Condat-sur-Vienne (Haute-Vienne) a été étudiée.

Le questionnaire était proposé à chaque patient se présentant à l'officine de Janvier 2013 à Avril 2013 avec une prescription d'hypnotique.

150 patients ont accepté de répondre à ce questionnaire.

Le questionnaire est divisé en trois parties :

- la situation du patient : sexe, âge, profession ;
- l'insomnie : son évolution, ses circonstances d'apparition... ;
- la prise de médicaments : depuis combien de temps, quel(s) médicament(s), prise quotidienne...

3.2. Résultats

3.2.1. Situation du patient

Sexe :

Cette étude porte sur 150 patients des deux sexes (83 femmes et 67 hommes, F/H=1,24). On retrouve dès lors une très légère prédominance féminine puisque, comparativement, la population générale de l'officine se compose de 47% de femmes et de 53% d'hommes (F/H=0,9).

Cet effectif global de 150 patients interrogés n'a pas la prétention de représenter la population générale des patients traités par des hypnotiques.

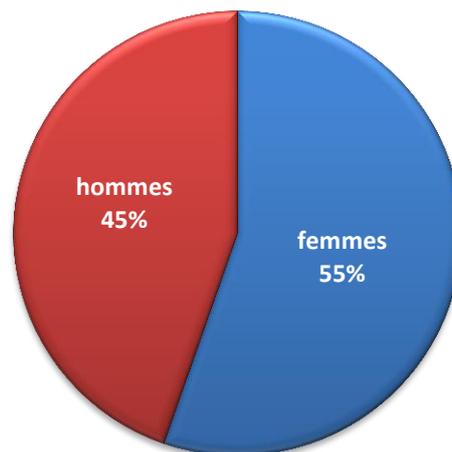


Figure 39 : Répartition des patients en fonction du sexe (exprimée en %)

Âge :

L'âge moyen de notre échantillon est de 60 ans alors que celui de la patientèle de l'officine est seulement de 47 ans. Il n'y a pas de différence d'âge inter-sexe puisque les femmes interrogées ont un âge moyen de 59 ans et les hommes un âge moyen de 61 ans.

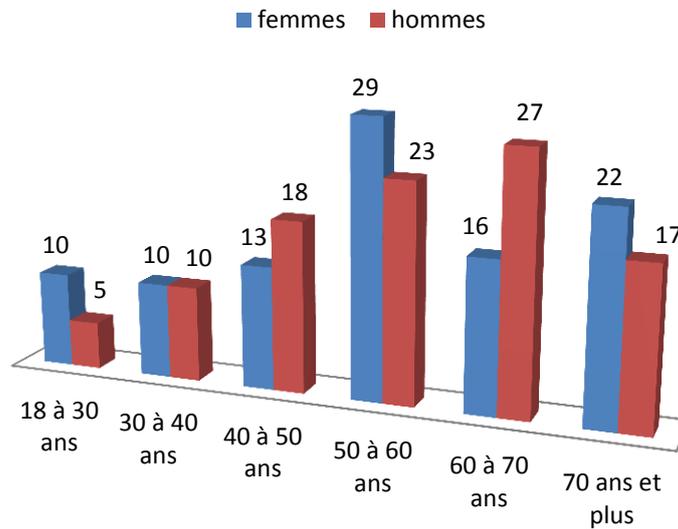


Figure 40 : Répartition masculine et féminine en fonction de l'âge (exprimée en %)

Dans la population masculine, toutes les classes d'âges sont représentées. Néanmoins, on constate que les hommes de plus de 40 ans sont de plus grands consommateurs d'hypnotiques puisqu'ils représentent 85% des hommes interrogés.

Chez les femmes aussi, toutes les classes d'âges sont représentées. On retrouve la même tendance avec 80% de consommatrices âgées de plus de 40 ans.

Situation professionnelle :

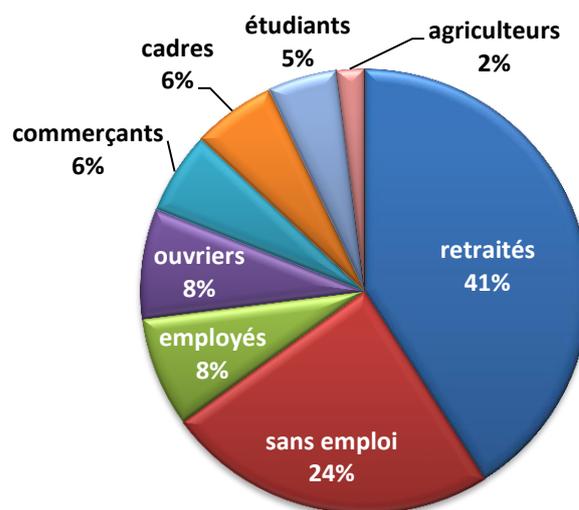


Figure 41 : Répartition par catégorie socioprofessionnelle (exprimée en %)

Les résultats indiqués sur la figure 41 indiquent que les retraités sont les plus grands consommateurs d'hypnotiques, en effet ils représentent 41% de la population interrogée. On retrouve également une consommation d'hypnotiques plus fréquente chez les sujets n'ayant pas d'occupation professionnelle. Ces deux catégories représentent 65% des personnes interrogées.

État de santé :

138 personnes sur 150 (soit 92%) sont traitées pour une pathologie associée à leurs troubles du sommeil :

- 32% pour une pathologie neurologique et/ou psychiatrique ;
- 30% pour des troubles cardio-respiratoires ;
- 5% pour une intoxication exogène d'origine éthylique ;
- 14% pour des troubles digestifs ;
- 19% pour des troubles divers +/- graves (hyperthyroïdie, psoriasis, cancer, goutte...).

La consommation d'hypnotiques est donc fortement liée à l'état de santé des patients. En effet, sur les 92% de patients traités pour une autre pathologie, près d'un tiers souffrent d'une pathologie neurologique et/ou psychiatrique et près d'un quart souffrent de troubles cardiorespiratoires.

Insomnie iatrogène :

Parmi les 138 personnes traitées pour une pathologie associée, seulement 3 patients (soit 2%) déclarent souffrir de troubles du sommeil depuis que le traitement chronique a été mis en place. Les médicaments responsables relevés sont les corticoïdes oraux, la levothyroxine et la lévodopa.

3.2.2. Insomnies

Durée de l'insomnie :

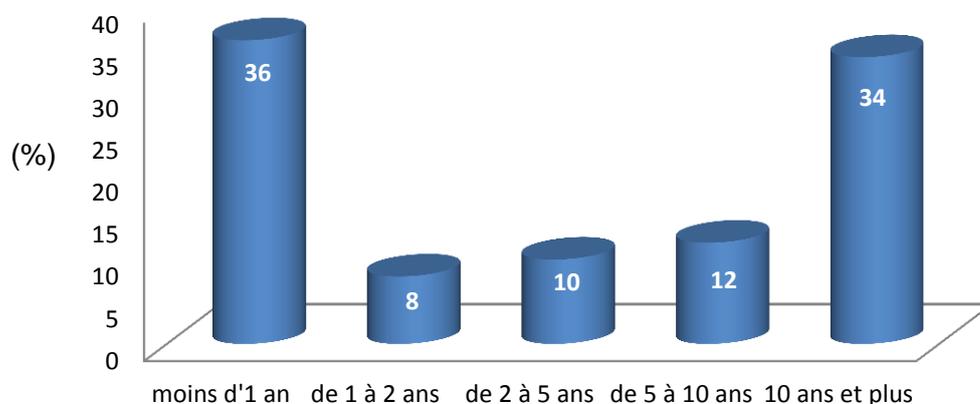


Figure 42 : Répartition des patients selon la durée de l'insomnie (exprimée en %)

36% des personnes interrogées souffrent d'insomnie depuis moins d'un an. Parmi ces 36%, seules 3% déclarent souffrir d'insomnie occasionnelle (une à quelques nuits) ou transitoires (moins de quatre semaines).

Les 64% restants souffrent d'insomnie chronique dont 34% depuis plus de 10 ans.

Circonstances d'apparition de l'insomnie :

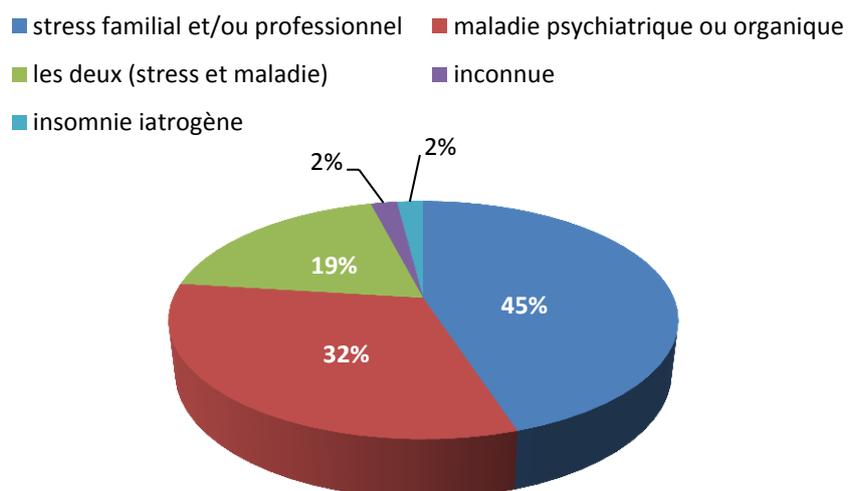


Figure 43 : Répartition des patients en fonction des circonstances d'apparition de l'insomnie (exprimée en %)

Toutes les personnes interrogées peuvent rattacher le début de leur insomnie à un événement ou à un trouble identifiable :

➤ pour 45% d'entre elles, le début de l'insomnie fait suite à un changement d'origine familial ou professionnel : il s'agit dans la plupart des cas d'un deuil, divorce ou licenciement ;

➤ pour 32% d'entre elles, le début de l'insomnie fait suite à une maladie psychiatrique (dépression, anxiété) ou à une cause organique (suite de douleurs, acouphènes, anesthésie) ;

➤ pour 19% d'entre elles, l'insomnie est liée à la fois à un stress familial et/ou professionnel entraînant une dépression ;

➤ pour 2% d'entre elles, il s'agit d'une insomnie iatrogène ;

➤ enfin pour 2% d'entre elles, l'insomnie est apparue dans un contexte inconnu.

Type d'insomnie :

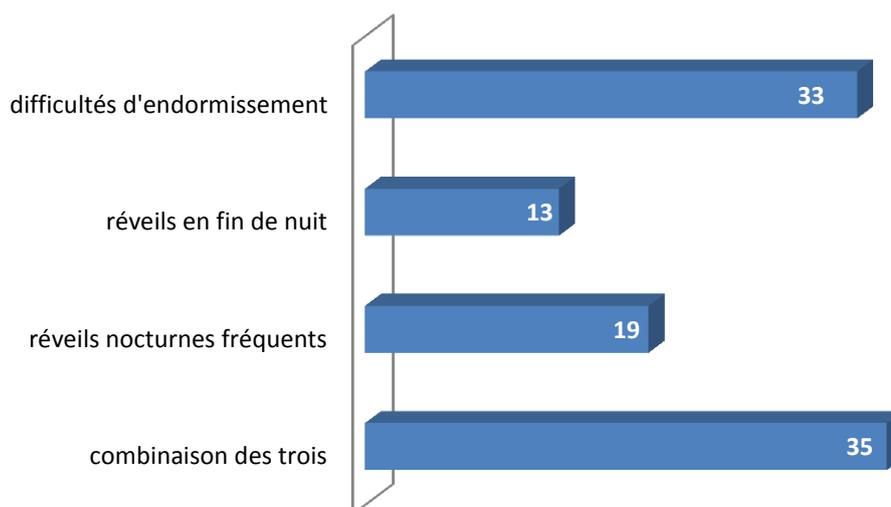


Figure 44 : Répartition des patients en fonction des différents types d'insomnies (exprimée en %)

Les difficultés d'endormissement sont retrouvées chez 68% des patients ; ces troubles restent isolés dans 33% des cas. Ils sont associés dans un cas sur trois (35%) à des troubles du maintien du sommeil et/ou à des éveils trop précoces.

Les insomnies du matin isolées sont assez rares (13%). Ce type d'insomnie est souvent révélateur d'un syndrome dépressif.

3.2.3. Prise d'hypnotiques

Durée de prise d'un hypnotique :

■ moins d' 1 mois ■ moins de 1 an ■ 1 à 5 ans ■ plus de 5 ans

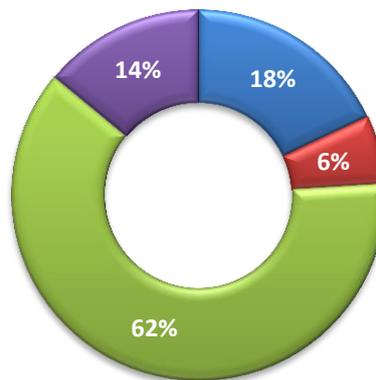


Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la durée de prise d'un hypnotique (exprimée en %)

Dans 82% des cas, on constate que les recommandations de l'ANSM concernant la durée maximale de prescription à quatre semaines des hypnotiques ne sont pas respectées.

76% des personnes interrogées consomment un hypnotique depuis plus d'un an.

14% de la population interrogée consomment un hypnotique depuis plus de cinq ans.

Seuls 18% des patients sont sous traitement hypnotique depuis moins d'un mois.

Hypnotique(s) prescrit(s) actuellement :

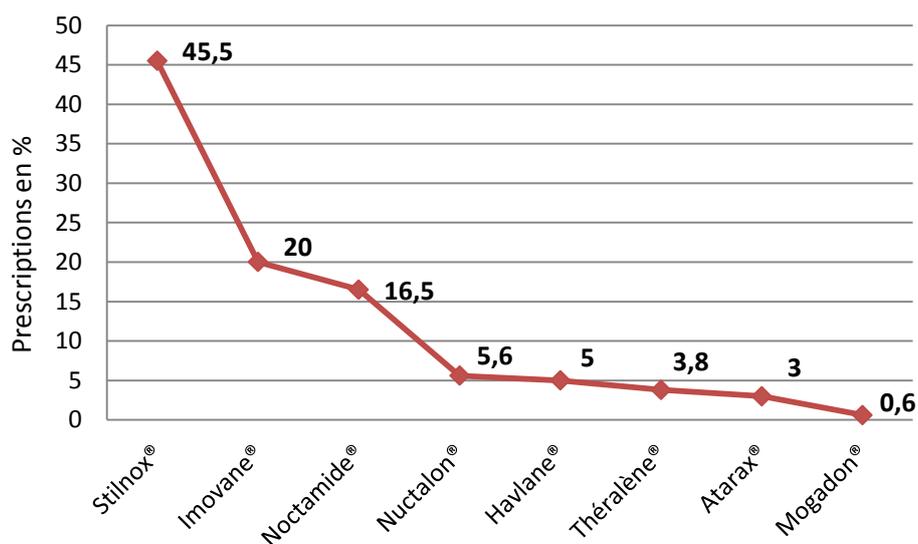


Figure 46 : Répartition des prescriptions des hypnotiques (exprimée en %)

Les deux molécules GABAergiques apparentées aux benzodiazépines viennent en tête avec 65,5% des prescriptions. Le zolpidem (Stilnox®) bénéficie d'une nette préférence avec 45,5% des prescriptions contre 20% pour la zopiclone (Imovane®).

21,5% des prescriptions concernent les benzodiazépines à action intermédiaire (Noctamide® et Havlane®). Les benzodiazépines à action prolongée (Nuctalon® et Mogadon®) représentent 6,2% des prescriptions.

Les anti-H₁ (Théralène® et Atarax®) concernent seulement 6,8% des prescriptions soit un peu plus que les benzodiazépines d'action prolongée.

Pour 33% des patients interrogés, l'hypnotique est associé à un anxiolytique. Dans 21% des cas, le traitement hypnotique est associé à un antidépresseur et dans 5% des cas, à un traitement antipsychotique. L'association hypnotique-anxiolytique-antidépresseur représente 7% des prescriptions. Enfin, le traitement hypnotique est isolé dans 34 % des cas.

Rythme de prise de l'hypnotique :

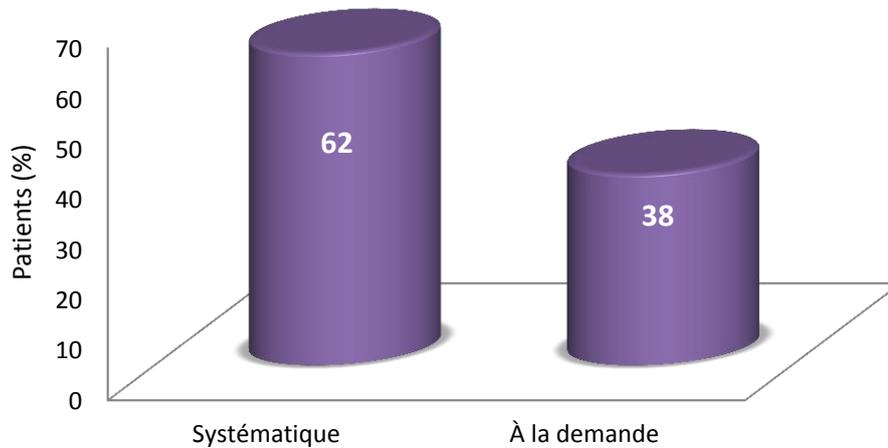


Figure 47 : Répartition des patients en fonction du mode de prise des hypnotiques (exprimée en %)

62% des patients prennent leur hypnotique de façon systématique tous les soirs.

Il est intéressant de noter que les 38% des patients ne prenant pas leur hypnotique de façon systématique sont traités depuis moins d'un an.

Avez-vous toujours pris le même hypnotique ?

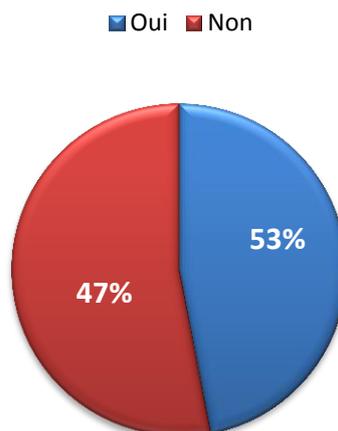


Figure 48 : Traitement initial conservé (exprimé en %)

53% des personnes interrogées ont changé au moins une fois d'hypnotique au cours de leur traitement ; chez 75% d'entre eux, la raison d'un changement de traitement est une

perte d'efficacité. En effet, comme vu dans les chapitres précédents, les BZD et leurs analogues entraînent des phénomènes de tolérance.

Votre hypnotique vous provoque-t-il des effets indésirables ?

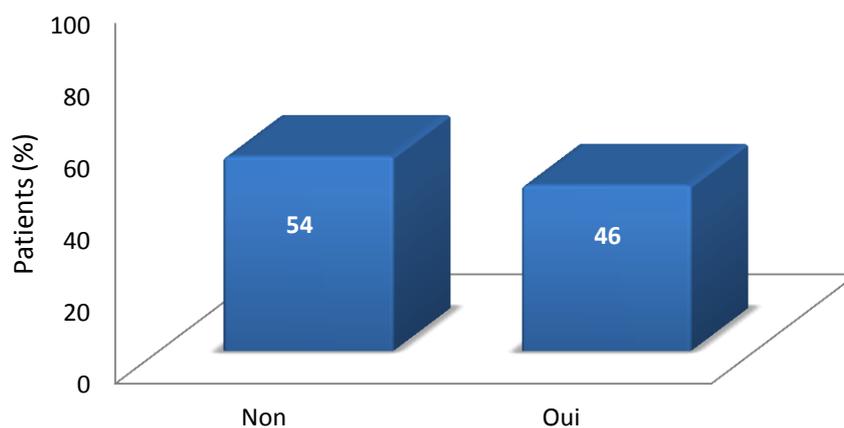


Figure 49 : Répartition des patients en fonction de la fréquence d'apparition des effets indésirables (exprimée en %)

Si oui, merci de préciser :

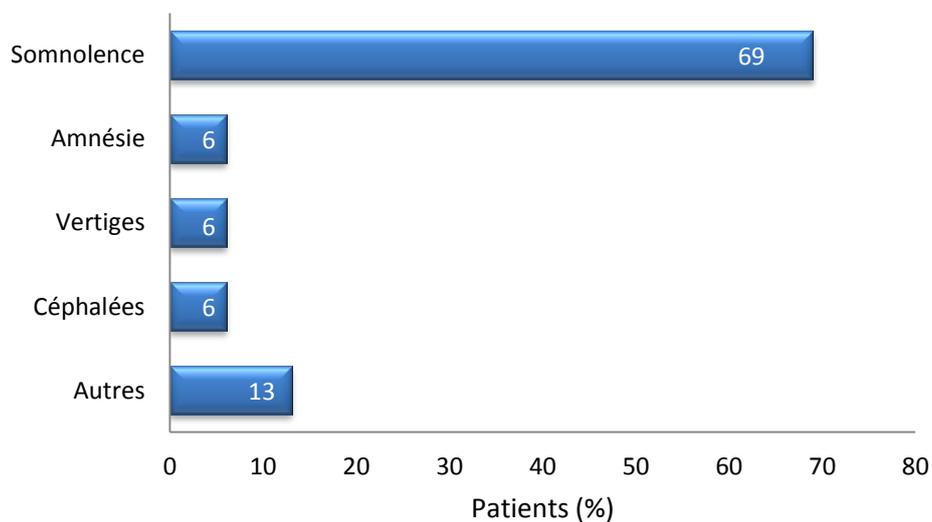


Figure 50 : Répartition des patients en fonction des différents types d'effets indésirables (exprimée en %)

46% des patients ont ressenti des effets indésirables suite à la prise de leur hypnotique ; l'effet indésirable le plus souvent décrit est la somnolence (69% des cas).

Les autres effets, représentant 13% des cas, sont des effets indésirables à type de cauchemars, chutes, nausées et vomissements.

1 cas de goût métallique avec la zopiclone a été rapporté.

Avez-vous déjà essayé d'arrêter votre hypnotique ?

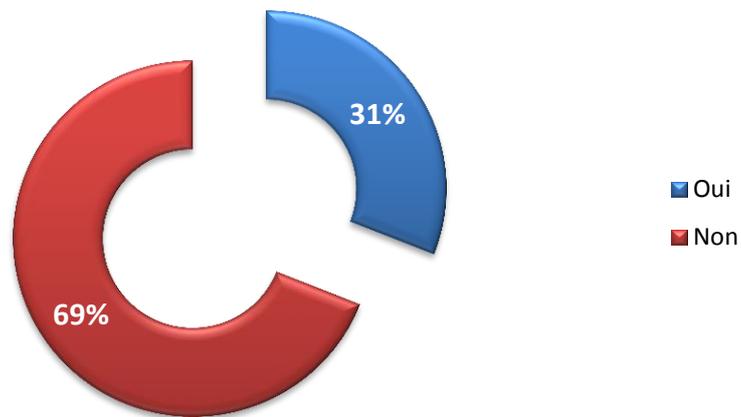


Figure 51 : **Tentatives de sevrage (exprimée en %)**

46 patients (31%) ont tenté un sevrage. 33 d'entre eux n'ont pas de pathologie associée et jugent leur sommeil comme bon ou très bon sous hypnotique. 13 sont en traitement depuis moins d'un an et pratiquent une prise discontinue. Mais ces tentatives ont à l'évidence échoué puisqu'ils se présentent au comptoir avec une prescription d'hypnotique.

Avez-vous recours à un traitement non pharmacologique pour pallier l'insomnie ?

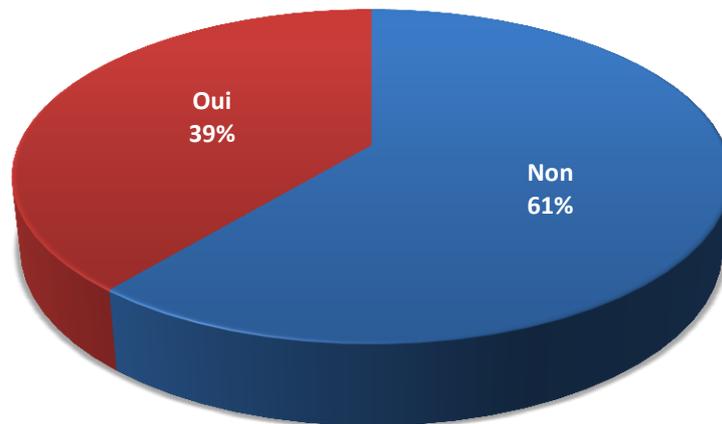


Figure 52 : **Pourcentage de patients ayant recours à un traitement non pharmacologique (exprimé en %)**

Dans 61% des cas, les patients ont pris comme premier traitement un hypnotique, sans avoir eu recours au préalable à des thérapeutiques plus douces.

Si oui, de quels types ?

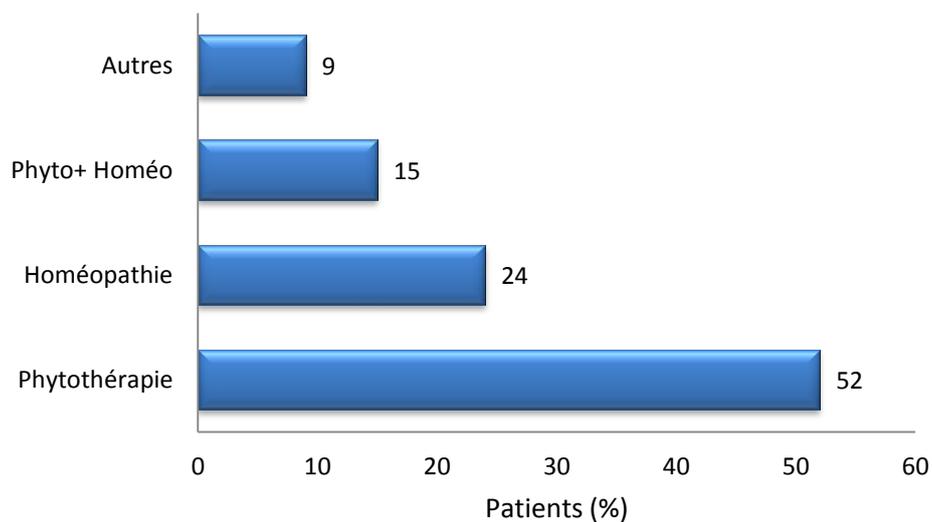


Figure 53 : **Répartition des patients en fonction des traitements non allopathiques (exprimée en %)**

52% des personnes ayant recours à un traitement non médicamenteux, ont choisi la phytothérapie.

D'autres méthodes ont également été utilisées comme la relaxation, le sport et l'acupuncture.

3.3. Conclusion de l'étude

À l'issue de cette enquête, il ressort un ensemble de données conformes à ce qui a été dit dans les chapitres précédents :

- le détenteur de l'ordonnance de médicaments pour dormir est majoritairement la femme ;
- environ 80% des consommateurs réguliers d'hypnotiques ont plus de 40 ans ;
- la consommation d'hypnotiques est fortement liée à l'état de santé des patients ;
- la consommation d'hypnotiques est plus fréquente chez les sujets n'ayant pas d'occupation professionnelle (femmes à la maison, retraités, chômeurs...) ;
- l'insomnie apparaît très fréquemment à la suite d'un facteur déclenchant (décès, divorce, licenciement, dépression...). Elle évolue souvent vers la chronicité ;
- les troubles du sommeil sont essentiellement des troubles de l'endormissement, seuls ou associés à d'autres troubles (réveils nocturnes, réveils en fin de nuit) ;
- le traitement hypnotique est assez bien toléré avec les molécules apparentées aux benzodiazépines (Imovane[®] et Stilnox[®]).

D'autres données de l'enquête nous montrent certains abus rencontrés lors de la pratique officinale :

- les RMO (Références Médicales Opposables) ainsi que les recommandations de l'ANSM sont, en pratique, peu respectées. Le patient insomniaque prend, en effet, très souvent des hypnotiques depuis plusieurs années (depuis plus de 10 ans pour certains) ;
- des phénomènes de tolérance (changement d'hypnotique par perte d'efficacité) et de dépendance (prise quotidienne et au long cours d'hypnotique) sont fréquemment observés. En effet, 53% des personnes interrogées ont changé au moins une fois d'hypnotique au cours de leur traitement. Ils ne sont que 31% à avoir tenté un sevrage ;
- très souvent, les insomniaques ont pris un hypnotique sans avoir eu recours au préalable aux thérapeutiques plus douces (homéopathie, phytothérapie...).

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 événements de la vie, les comportements inadaptés face aux troubles du sommeil.

À tous ces facteurs, il faut ajouter les prescriptions inefficaces. En effet, les BZD hypnotiques et apparentés ne sont pas efficaces sur le long terme et pourtant elles sont prescrites de façon systématique, signe que l'insomnie n'est pas correctement traitée et perdure. D'un autre côté, la dépression passe trop souvent inaperçue derrière le masque de l'insomnie. 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.

Face à des thérapies pharmacologiques pas toujours adaptées et comportant de nombreux effets indésirables, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le traitement de l'insomnie devraient être privilégiées. Les TCC constituent une approche active dans le traitement de l'insomnie à l'inverse de la passivité induite par la solution médicamenteuse.

Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la prise en charge de l'insomnie. À travers ses conseils avisés, il pourra informer son patient des risques encourus lors d'un usage prolongé d'hypnotiques. 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. Il ne sera pas inutile de 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.

À 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.

Références bibliographiques

- [1] BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. *Les troubles du sommeil*. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. 395 p.
- [2] BILLIARD M., GUILLEMINAULT C. *Le sommeil normal et pathologique: troubles du sommeil et de l'éveil*. Paris : Masson, 1998. 635 p.
- [3] BARILLEC A. *Sommeil, insomnies et médicaments hypnotiques*. Thèse de doctorat en pharmacie. Rennes : Université européenne de Bretagne, 2012. 222 p.
- [4] LECLERC M. *Insomnie: physiopathologie et prise en charge thérapeutique*. Thèse de doctorat en pharmacie. Amiens : Université de Picardie, 2004. 158 p.
- [5] PEYRIDIEU V. *Le patient consommateur chronique de somnifères*. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2009. 137 p.
- [6] RAVAOHOLY RASAMY M. G. *La consommation des hypnotiques au C.H.R.U. de Limoges: étude dans le service de rhumatologie*. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1991. 159 p.
- [7] « La polysomnographie: Troubles du Comportement du Sommeil Paradoxal ». Disponible sur : < http://python.sm.u-bordeaux2.fr/ter/2013/sc/frugier-sueur/?page_id=338 > (consulté le 24 octobre 2013)
- [8] BENOIT O., GOLDENBERG F. *L'insomnie chronique*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Masson, 2004. 194 p.
- [9] « CNSforum | Positioning of EEG electrodes on the cerebral cortex ». Disponible sur : < http://www.cnsforum.com/imagebank/item/placement_EEG_leads/default.aspx > (consulté le 24 octobre 2013)
- [10] « La polysomnographie ». Disponible sur : < http://www.sommeil-vigilance.fr/examens/examens_polysomnographie.html > (consulté le 13 février 2014)
- [11] « Actimètre Vivago WELLNESS : la durée et la qualité de sommeil ». Disponible sur : < <http://www.vivago.fr/wellness/sommeil.html> > (consulté le 13 février 2014)
- [12] « Sommeil et médecine générale - Signification du rêve ». Disponible sur : < <http://www.sommeil-mg.net/spip/le-reve> > (consulté le 5 novembre 2013)
- [13] BENOIT O., FORET J. *Le sommeil humain: bases expérimentales physiologiques et physiopathologiques*. 2ème édition. Paris : Masson, 1995. 202 p.
- [14] VIBERT J.-F. *Neurophysiologie de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Issy-les-Moulineaux [France] : Elsevier Masson, 2011. 280 p.
- [15] MARIEB E. N., LACHAÎNE R. *Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie*. Paris : Pearson Education France, 2008. 720 p.
- [16] PURVES D. *Neurosciences*. Bruxelles : De Boeck, 2011. 707-730 p.
- [17] THIRION M., CHALLAMEL, MARIE-JOSÈPHE. *Le sommeil, le rêve et l'enfant*. Paris : A. Michel, 2011. 376 p.

- [18] LONGCHAMPT P. *Bases de physiologie générale: grandes fonctions et régulations*. Paris : Ellipses, 2007. 302 p.
- [19] MENCHE N., PRUDHOMME C. *Anatomie, physiologie, biologie: abrégé d'enseignement pour les professions de santé*. Paris : Maloine, 2009. 465 p.
- [20] Michel Jovet [En ligne]. 16 février 2014. Disponible sur: < http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Michel_Jovet&oldid=101324186 > (consulté le 17 février 2014)
- [21] « Psychophysiologie des grandes fonctions - Mécanismes de l'éveil et du sommeil ». Disponible sur: < <http://www.delapsychologie.com/5-categorie-11938401.html> > (consulté le 14 décembre 2013)
- [22] GUY A. *Consommation des hypnotiques en 1993 chez les personnes âgées en Limousin: enquête effectuée dans le cadre de l'O.R.S*. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1993. 200 p.
- [23] *FAB_Magazine_descartes-WEB.pdf* [En ligne]. Disponible sur: < http://www.univ-paris5.fr/content/download/11218/70003/file/FAB_Magazine_descartes-WEB.pdf > (consulté le 14 décembre 2013)
- [24] *Sommeil-15-30-ans.pdf* [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/barometre-sante-2010/comportement-sante-jeunes/pdf/Sommeil-15-30-ans.pdf> > (consulté le 12 décembre 2013)
- [25] *Hypnogramme.png* [En ligne]. Disponible sur: < http://4.bp.blogspot.com/-N16c-FpZYtE/UX_YBi175TI/AAAAAAAAAIY/HaAZqe-OjWw/s1600/Hypnogramme.png > (consulté le 5 novembre 2013)
- [26] « <http://www.accrosante.com/famille/sommeil.html> ».
- [27] VALATX JEAN LOUIS. « La physiologie du sommeil ». Disponible sur: < <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php> > (consulté le 2 février 2014)
- [28] « Sommeil et médecine générale - Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal ». Disponible sur: < <http://www.sommeil-mg.net/spip/Troubles-du-Comportement-en> > (consulté le 3 février 2014)
- [29] *Petit-train.jpg* [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.serin-patricia.com/wp-content/uploads/2011/08/Petit-train.jpg> > (consulté le 5 novembre 2013)
- [30] GIANNAKOPOULOS P., GAILLARD M. *Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé*. Chêne-Bourg [Suisse] : Ed. Médecine & hygiène, 2010. 340 p.
- [31] TOUCHARD M. *Insomnie: physiopathologie et prise en charge*. Thèse de doctorat en pharmacie. Lille : Université du droit et de la santé, 2009. 102 p.
- [32] *Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France - prevalence-insomnie.pdf* [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/prevalence-insomnie.pdf> > (consulté le 12 décembre 2013)
- [33] *Baromètres santé 2005 - Troubles du sommeil: une approche exploratoire .pdf* [En ligne]. Disponible sur: < http://www.inpes.sante.fr/Barometres/BS2005/pdf/BS2005_Sommeil.pdf > (consulté le 12 décembre 2013)

- [34] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, GUELFY J.-D. *Mini DSM-IV-TR: critères diagnostiques*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2010. 384 p.
- [35] *American Academy of Sleep Medicine* [En ligne]. 9 janvier 2014. Disponible sur : < http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=American_Academy_of_Sleep_Medicine&oldid=90728730 > (consulté le 2 février 2014)
- [36] « Classification internationale des troubles du sommeil ». Disponible sur : < http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Classification_internationale_des_troubles_du_sommeil&oldid=90305506 > (consulté le 2 février 2014)
- [37] *Sommeil_Vigilance.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/SV2006.pdf> > (consulté le 2 février 2014)
- [38] *ICSD.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf> > (consulté le 2 février 2014)
- [39] ACADÉMIE DES SCIENCES (FRANCE) K., HENRI. *Neurosciences et maladies du système nerveux*. Paris : Ed. Tec & Doc, 2003. 119-130 p.
- [40] « Que faire devant une insomnie ». Disponible sur : < <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/sommaire.php> > (consulté le 2 février 2014)
- [41] ARNULF I. *Le sommeil normal et pathologique*. 2007. 239-250 p.
- [42] *Les antiparkinsoniens, Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires*. Cahier de formation n° 18, Cahier II du n° 2697, 2007.
- [43] *La Maladie d'Alzheimer, Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires*. Cahier de formation n°106, Cahier II du n°2526, 2004.
- [44] ONEN S.H. « La caféine ». Disponible sur : < <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/onen/cafe/sommaire.php> > (consulté le 2 février 2014)
- [45] « INPES - Le marché du tabac ». Disponible sur : < <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/consommation/marche-tabac.asp> > (consulté le 2 février 2014)
- [46] AUBIN H.-J. *Nicotine et troubles neuropsychiatriques*. Paris : Masson, 1997. 111 p.
- [47] « Alcool et santé : bilan et perspectives ». Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives> > (consulté le 2 février 2014)
- [48] *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxfbr6.pdf> > (consulté le 2 février 2014)
- [49] *Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts / DSS* [En ligne]. Disponible sur : < <http://drogues-sante-societe.ca/pharmacologie-du-cannabis-et-synthese-des-analyses-des-principaux-comites-dexperts/> > (consulté le 2 février 2014)
- [50] *La cocaïne et les maladies cardiovasculaires.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2007-07-08_Logo_Cocaine_F.pdf > (consulté le 2 février 2014)

- [51] « Cocaïne et Crack - Mildt - Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie ». Disponible sur : < <http://www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/cocaine-et-crack/> > (consulté le 2 février 2014)
- [52] *RPC SFTG Insomnie - Argumentaire MEL 2007 - rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf > (consulté le 7 novembre 2013)
- [53] « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés (BZD) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-au-point-sur-les-troubles-du-comportement-lies-a-l-utilisation-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes-BZD> > (consulté le 3 février 2014)
- [54] BRUST J. C. M. « Barbituriques et autres hypnotiques et sédatifs ». In : *Asp. Neurol. Addict* : Elsevier, 2007. p. 245-272.
- [55] *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf > (consulté le 17 novembre 2013)
- [56] *Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence .pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/413cd75722c3f984f823054816ebf8aa.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [57] *Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques .pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/73f4081f54ac7fbf61026f78ce8f9e6e.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [58] JULLIEN Y. « Histoire des benzodiazépines, Annales Pharmaceutiques Françaises, n°3 ». 1984. p. 153-154.
- [59] RICHARD D., SENON J.-L. « Traitement de l'anxiété ». In : *Pharm. Clin. Thérapeutique* : Elsevier, 2008. p. 837-857.
- [60] COHEN Y., JACQUOT C. *Pharmacologie*. Issy-les-Moulineaux [France] : Elsevier Masson, 2008.
- [61] *Zolpidem* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Zolpidem&oldid=98903201> > (consulté le 4 février 2014)
- [62] *Zopiclone* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Zopiclone&oldid=96427691> > (consulté le 4 février 2014)
- [63] HEALY D., SCIENCEDIRECT (ONLINE SERVICE). *Les médicaments psychiatriques démythifiés* [En ligne]. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Elsevier Masson, 2009. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782810101160> > (consulté le 3 février 2014)

- [64] CALOP J., ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012.
- [65] *Acide γ -aminobutyrique* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_%CE%B3-aminobutyrique&oldid=98377159 > (consulté le 3 février 2014)
- [66] *Schéma représentatif d'un récepteur ionotropique pentamérique GABAA* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.google.fr/imgres?client=firefox-a&hs=wVw&rls=org.mozilla%3Afr%3Aofficial&biw=1366&bih=427&tbn=isch&tbnid=9HIN-wUp0BwtvM%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FBenzodiazepine&docid=3JOGP7RBn5RweM&imgurl=http%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwiki%2Fcommons%2F4%2F45%2FGABAA-receptor-protein-example.png&w=1505&h=1494&ei=01zvUqrfI6eW0QWQh4CgDg&zoom=1&iact=rc&dur=278&page=1&start=0&ndsp=12&ved=0CFgQrQMwAQ> > (consulté le 3 février 2014)
- [67] *Schéma d'un récepteur GABAA présentant différents sites de liaisons* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.google.fr/imgres?client=firefox-a&hs=NAH&rls=org.mozilla%3Afr%3Aofficial&biw=1366&bih=427&tbn=isch&tbnid=C08L_JCtFj-HIM%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Flecerveau.mcgill.ca%2Fflash%2Fa%2Fa_04%2Fa_04_m%2Fa_04_m_peu%2Fa_04_m_peu.html&docid=i9aWV_3bFBf1TM&imgurl=http%3A%2F%2Flecerveau.mcgill.ca%2Fflash%2Fa%2Fa_04%2Fa_04_m%2Fa_04_m_peu%2Fa_04_m_peu_2a.jpg&w=262&h=263&ei=mFzvUvqfGaPv0gXgzID4Bw&zoom=1&iact=rc&dur=717&page=1&start=0&ndsp=13&ved=0CGQQRQMwBQ > (consulté le 3 février 2014)
- [68] *Les anxiolytiques sédatifs et hypnotiques.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Heremans/Chapitre2_Hypnosedatifs_2008BWdemi.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [69] *Imovane (zopiclone) - imovane.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://products.sanofi.ca/fr/imovane.pdf> > (consulté le 3 février 2014)
- [70] MILLET B., VANELLE J.-M., BENYAYA J. *Prescrire les psychotropes*. Paris : Elsevier Masson, 2010. 368 p.
- [71] *Les hypnotiques.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap4-Hypnotiques_2008.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [72] *Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf > (consulté le 12 décembre 2013)
- [73] *Mise au Point / médicaments et conduite automobile.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [74] « Benzodiazépine ». 2013. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Benzodiaz%C3%A9pine&oldid=96454701> > (consulté le 20 novembre 2013)

- [75] BISMUTH C., BAUD, FRÉDÉRIC, CONSO, FRANÇOISE. *Toxicologie clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000. 163-170 p.
- [76] « eVIDAL ». Disponible sur : < <http://use.vidal.net/vidal.html> > (consulté le 4 février 2014)
- [77] « XANAX 0,5 mg cp séc - Vidal.fr ». Disponible sur : < <http://www.vidal.fr/Medicament/xanax-17881.htm> > (consulté le 4 février 2014)
- [78] CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. 1308 p.
- [79] DESCOTES J., TESTUD F., FRANTZ P., BERTHAUD S. *Les urgences en toxicologie*. Paris : Maloine, 1992. 561 p.
- [80] *poly_pharmacologie_generale.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.pharmacologie.ubordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf > (consulté le 4 février 2014)
- [81] « LeTemps.ch | L'antidépresseur qui agit sur le sommeil ». Disponible sur : < http://www.letemps.ch/Facet/print/Uuid/3b0e8200-1781-11e0-8f93-3f812b274a24/Lantid%C3%A9presseur_qui_agit_sur_le_sommeil > (consulté le 4 décembre 2013)
- [82] *Mélatonine et Troubles du rythme veille-sommeil.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.cmse.ch/pdf/colloque_14_octobre/9_melatonine.pdf > (consulté le 4 février 2014)
- [83] *doi:10.1016/j.msom.2009.02.001 - 9_melatonine.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.cmse.ch/pdf/colloque_14_octobre/9_melatonine.pdf > (consulté le 4 février 2014)
- [84] ZHDANOVA I. V. « Melatonin as a hypnotic: pro ». *Sleep Med. Rev.* [En ligne]. février 2005. Vol. 9, n°1, p. 51-65. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2004.04.003> >
- [85] *Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics?* [En ligne]. Disponible sur : < <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/investigacion/melatonin-agonists-primary-insomnia-depression.pdf> > (consulté le 4 février 2014)
- [86] *RPC SFTG Insomnie - Argumentaire MEL 2007 - rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf > (consulté le 3 février 2014)
- [87] *CMSY10 - these_bernardini.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://theseimg.fr/1/sites/default/files/these_bernardini.pdf > (consulté le 15 mars 2014)

Annexe 1. Questionnaire systématique

1. Nature des problèmes de sommeil et d'éveil

- | | | | |
|------|--|-----|-----|
| 1.1 | Avez-vous des difficultés pour vous endormir ? | oui | non |
| 1.2 | Avez-vous des difficultés pour rester endormi la nuit ? | oui | non |
| 1.3 | Vous réveillez-vous trop tôt le matin ? | oui | non |
| 1.4 | Avez-vous des difficultés pour rester éveillé durant la journée ? | oui | non |
| 1.5 | À quelle heure vous couchez-vous habituellement les soirs de semaine ? | | |
| 1.6 | À quelle heure est votre réveil final le matin ? | | |
| 1.7 | À quelle heure vous levez-vous habituellement en semaine ? | | |
| 1.8 | Pendant vos jours de repos à quelle heure vous couchez-vous ? | | |
| 1.9 | Pendant vos jours de repos, à quelle heure vous levez-vous ? | | |
| 1.10 | Faites-vous des siestes pendant la journée ? | oui | non |
| 1.11 | Vous arrive-t-il de vous endormir à des endroits ou à des moments inappropriés ? | oui | non |
| 1.12 | Habituellement vous vous endormez en combien de temps après avoir éteint la lumière ? | | |
| 1.13 | Combien de fois par nuit vous réveillez-vous en moyenne ? | | |
| 1.14 | Combien de temps passez-vous réveillé entre votre premier sommeil et votre réveil final ? | | |
| 1.15 | Combien d'heures par nuit dormez-vous en moyenne ? | | |
| 1.16 | Pourquoi vous réveillez-vous la nuit ?
(douleur, bruit, enfant, cauchemar, réveil spontané, autres) | | |
| 1.17 | Faites-vous fréquemment des cauchemars ? | oui | non |

2. Médicaments pour dormir

- | | | | |
|-----|---|-----|-----|
| 2.1 | Dans le dernier mois avez-vous utilisé des produits pour dormir ? | oui | non |
| 2.2 | Si vous avez répondu non, en avez-vous déjà pris auparavant ? | oui | non |

- 2.3 Quel médicament prenez-vous ou preniez-vous et à quelle dose ? _____
- 2.4 Combien de nuits par semaine en prenez-vous actuellement ? _____
- 2.5 Quand avez-vous commencé à en prendre ? _____
- 2.6 Quand en avez-vous pris pour la dernière fois ? _____
- 2.7 Dans le dernier mois avez-vous pris de l'alcool pour vous aider à vous endormir ? oui non
- 2.8 Combien de nuits par semaine en prenez-vous ? _____
- 2.9 Quel alcool et en quelle quantité ? _____

3. Historique des problèmes de sommeil

- 3.1 Depuis combien de temps souffrez-vous d'insomnie ? _____
- 3.2 Quand avez-vous eu des problèmes de sommeil pour la première fois ? _____
- 3.3 Votre insomnie a-t-elle débuté progressivement ou brutalement ? _____
- 3.4 Y a-t-il eu des événements stressants qui peuvent être reliés au début de votre insomnie ? (décès, divorce, retraite, problème familial ou professionnel, ...) _____
- 3.5 Dormiez-vous bien étant enfant ? oui non
- 3.6 Dormiez-vous bien étant adolescent ? oui non

4. Environnement de la chambre

- 4.1 Dormez-vous avec un (une) partenaire ? oui non
- 4.2 Votre chambre est-elle au calme ? oui non
- 4.3 Votre lit est-il confortable ? oui non

5. Hygiène de vie (alimentation, exercice physique, tabac, café, alcool, drogues)

- 5.1 Vous nourrissez-vous de façon anarchique, pour le nombre des repas, leur horaire ou leur composition ? oui non
- 5.2 Combien de fois par semaine faites-vous du sport ? _____
- 5.3 Faites-vous du sport après 18 heures ? oui non
- 5.4 Combien de café, de thé ou de *Coca-Cola* consommez-vous par jour ? _____
- 5.5 Combien de cigarettes fumez-vous par jour ? _____
- 5.6 Combien de verres de bière, de vin ou d'alcool buvez-vous par jour ? _____

- 7.6 des parasomnies : terreur nocturne, somnambulisme,
parler pendant votre sommeil, grincer des dents oui non
- 7.7 avez-vous déjà travaillé de nuit ou en horaire posté ? oui non

8. Histoire médicale et traitements en cours

- 8.1 Avez-vous actuellement un problème médical, lequel ?

- 8.2 Quels médicaments prenez-vous en ce moment ?

- 8.3 Quel est votre poids ? _____
- 8.4 Quelle est votre taille ? _____
- 8.5 Avez-vous déjà eu une maladie grave ? oui non
Si oui, laquelle et quand ? _____

- 8.6 Avez-vous déjà été opéré(e) ? oui non
De quoi et quand ? _____

9. Antécédents psychiatriques et psychosomatiques

- 9.1 Avez-vous déjà présenté des problèmes d'anxiété ? oui non
- 9.2 Avez-vous déjà présenté des problèmes de dépression ? oui non
- 9.3 Avez-vous déjà présenté des troubles
du comportement alimentaire (boulimie, anorexie) ? oui non
- 9.4 Avez-vous été traité(e) pour ces problèmes ?

- 9.5 Est-ce que l'alcool ou les drogues vous ont déjà posé
un problème ? oui non
- 9.6 Avez-vous déjà eu des crises de tétanie
ou de spasmophilie ? oui non
- 9.7 Avez-vous déjà eu les affections suivantes ? :
- asthme oui non
 - rhinite allergique, autres allergies oui non
 - migraine oui non

- | | | |
|---|-----|-----|
| - ulcère gastrique | oui | non |
| - colite | oui | non |
| - eczéma, psoriasis | oui | non |
| - mal au dos (en dehors d'un traumatisme ou d'une hernie discale) | oui | non |

10. Antécédents familiaux

Dans votre famille génétique (père, mère, frères, sœurs, enfants, grands parents), y a-t-il des personnes ayant souffert ou souffrant actuellement de :

- | | | |
|--|-----|-----|
| - mauvais sommeil | oui | non |
| - troubles anxieux | oui | non |
| - dépression | oui | non |
| - une des affections du paragraphe 9.7 | oui | non |
| - de troubles psychiatriques | oui | non |

Indiquez le lien de parenté et l'affection : _____

11. Psychopathologie courante

- | | | |
|--|-----|-----|
| 11.1 Dernièrement, avez-vous vécu des choses qui ont été particulièrement difficiles pour vous ? | oui | non |
| 11.2 Avez-vous eu récemment des difficultés au travail ou dans votre famille ? | oui | non |
| 11.3 Dans le dernier mois, y a-t-il eu une période où vous vous sentiez déprimé ou découragé la majeure partie de la journée et presque tous les jours ? | oui | non |
| 11.4 Êtes-vous moins intéressé par la plupart des choses ou incapable d'apprécier les choses que vous aimiez habituellement ? | oui | non |
| 11.5 Avez-vous déjà eu une attaque de panique, c'est-à-dire une impression de malaise intense ou sensation de mort imminente ou l'impression que le contrôle de votre état vous échappait sans aucune raison apparente ? | oui | non |
| 11.6 Avez-vous déjà eu une impression de malaise intense, d'être anxieux, effrayé ou extrêmement inconfortable quand vous étiez dans la foule, dans un grand magasin, dans le métro, le bus, le train, dans un avion, dans un espace découvert, dans un ascenseur, ... | oui | non |
| 11.7 Vous sentez-vous obligé de vous laver plus souvent les mains que la moyenne des gens ? | oui | non |

- 11.8 Vous sentez-vous obligé de vérifier plusieurs fois
la fermeture du gaz, de l'électricité ou celle
de la porte d'entrée ?
- 11.9 Êtes-vous facilement inquiet pour ce qui pourrait arriver,
en anticipant toujours le pire ?

oui non

oui non

Annexe 2. Echelle de sévérité de l'insomnie

1. Notez la sévérité de vos problèmes de sommeil :

	<i>Aucune</i>	<i>Légère</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Sévère</i>	<i>Très sévère</i>
Difficultés d'endormissement	1	2	3	4	5
Réveils nocturnes	1	2	3	4	5
Réveils trop matinaux	1	2	3	4	5

2. Comment jugez-vous votre sommeil actuel ?

1	2	3	4	5
Très satisfaisant	Satisfaisant	Pas très bon	Mauvais	Très mauvais

3. Vos problèmes de sommeil perturbent-ils votre fonctionnement (fatigue, travail, activités intellectuelles, humeur ...) dans la journée ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	Énormément

4. Dans quelle mesure les autres s'aperçoivent-ils du retentissement de votre insomnie sur vos activités diurnes ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	Énormément

5. Dans quelle mesure votre problème de sommeil vous préoccupe-t-il ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	Énormément

6. Dans quelle mesure pensez-vous que les facteurs suivants aggravent vos problèmes de sommeil ?

	<i>Pas du tout</i>		<i>Assez</i>		<i>Beaucoup</i>
Pensées et ruminations la nuit	1	2	3	4	5
Tension musculaire et douleur	1	2	3	4	5
Mauvaises habitudes de sommeil	1	2	3	4	5
Effet de l'âge	1	2	3	4	5

7. Après une mauvaise nuit, quelles perturbations notez-vous le lendemain ? Entourez toutes celles que vous avez.
- a. fatigue diurne : fatigué, épuisé, lessivé, somnolent ;
 - b. gêne diurne : moindres performances au travail et dans les activités quotidiennes, difficultés de concentration, pertes de mémoire ;
 - c. perturbation de l'humeur : irritable, tendu, nerveux, abruti, déprimé, anxieux, mécontent, agressif, coléreux, confus.
 - d. symptômes physiques : courbatures, douleurs musculaires, tête vide, maux de tête : nausées, tension musculaire.
 - e. autres (précisez) :

L'appréciation de la sévérité de l'insomnie se fait sur le plan quantitatif en regardant la proportion (sur les 6 premiers points) d'items cochés 3 (insomnie modérée), 4 (insomnie sévère) ou 5 (insomnie très sévère) et sur le plan qualitatif en tenant compte de l'importance du jugement accordé selon le type d'items. La dernière question est qualitative et précise les difficultés diurnes que l'insomniaque rapporte à son insomnie.

Annexe 3. Echelle d'évaluation des opinions et attitudes concernant le sommeil

Cette échelle liste une suite d'opinions et d'attitudes courantes concernant le sommeil. Indiquez dans quelle mesure vous êtes en accord ou en désaccord avec chacune de ces phrases. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Pour chaque phrase mettez un trait (/) sur la ligne à l'endroit qui correspond à votre avis personnel. Essayez d'utiliser toute la ligne pour exprimer votre avis plutôt que de placer votre avis seulement aux extrémités.

1. J'ai besoin de 8 heures de sommeil pour me sentir reposé(e) et bien fonctionner dans la journée.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

2. Si je n'ai pas mon comptant de sommeil une nuit, je dois récupérer par une sieste le jour suivant, ou en dormant plus longtemps la nuit suivante.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

3. J'ai besoin de moins de sommeil, parce que je prends de l'âge.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

4. Je m'inquiète si je passe une ou deux nuits sans sommeil, je risque une dépression nerveuse.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

5. Je m'inquiète si je passe une ou deux nuits sans sommeil, je risque de faire une crise de nerfs

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

6. Je crains que mon insomnie chronique ait de sérieuses conséquences sur ma santé physique.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

7. Je dors en général plus longtemps et me sens mieux le lendemain si je passe plus de temps au lit.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
8. Quand j'ai des difficultés à m'endormir, je dois rester au lit et me forcer à dormir.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
9. Je crains de perdre le contrôle sur mon sommeil.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
10. Je dois me coucher plus tôt le soir car je prends de l'âge.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
11. Je sais qu'une mauvaise nuit de sommeil va perturber mes activités de la journée suivante.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
12. Il vaut mieux prendre un hypnotique plutôt que de passer une mauvaise nuit afin d'être bien éveillé et efficace dans la journée.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
13. Quand je suis irritable, déprimé ou anxieux dans la journée, c'est essentiellement parce que je n'ai pas bien dormi la nuit précédente.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
14. Je devrais pouvoir faire comme mon compagnon (ou ma compagne) de lit qui s'endort dès qu'il/elle a la tête sur l'oreiller et dort toute la nuit.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-

15. Je pense que mon insomnie est surtout due à l'âge et qu'il n'y a pas grand-chose à y faire.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

16. J'ai parfois peur de mourir pendant mon sommeil.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

17. Si j'ai une nuit de bon sommeil, je sais que je vais la payer la nuit suivante.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

18. Si je dors mal une nuit, je sais que cela va dérégler mon sommeil pour toute la semaine.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

19. Si je n'ai pas suffisamment dormi, j'ai beaucoup de peine à assurer la journée suivante.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

20. Je peux toujours prévoir si ma nuit de sommeil sera bonne ou mauvaise.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

21. Je suis incapable de faire face aux conséquences négatives d'une nuit de sommeil perturbée.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

22. Quand je suis fatigué(e), que je manque d'énergie ou que j'ai de la peine à assurer mes activités de la journée, c'est habituellement parce que je n'ai pas bien dormi la nuit précédente.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

23. La nuit, je suis accablé(e) par mes pensées et j'ai souvent l'impression que je perds le contrôle de ce qui occupe mon esprit.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
24. Je crois que je peux encore avoir une vie satisfaisante malgré mes difficultés de sommeil.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
25. Je pense que l'insomnie vient d'un déséquilibre chimique et/ou hormonal.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
26. L'insomnie détruit ma capacité à profiter de l'existence et m'empêche de faire ce que je veux.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
27. J'évite ou j'annule mes engagements (sociaux, familiaux, professionnels) après une nuit d'insomnie
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
28. Une boisson alcoolisée au coucher est une bonne solution pour les problèmes de sommeil.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
29. Les médicaments sont probablement la seule solution face au manque de sommeil.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-
30. Mon sommeil est de pire en pire avec le temps et je pense que personne ne peut m'aider.
- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| Pas d'accord
du tout | Tout à fait
d'accord |
|-------------------------|-------------------------|
-

31. Quand j'ai mal dormi, cela se voit sur mon aspect physique.

Pas d'accord
du tout

Tout à fait
d'accord

Annexe 4. Instructions pour remplir l'agenda du sommeil

- **C** indique l'heure du **coucher**
 - **▼** indique l'**extinction des lumières**
 - **▲** indique le **lever**
 - Voulez-vous noter chaque jour les heures où :
 - vous vous êtes senti **somnolent** = •
 - vous avez **dormi** (dans un lit ou un fauteuil) = **S**
- Voulez-vous indiquer par **un trait** la durée de votre nuit ? Le trait est interrompu en fonction de l'heure et de la durée des réveils nocturnes **R**.
- Pouvez-vous donner une **note sur 10 à votre nuit** selon la qualité de votre sommeil ?
 - Pouvez-vous donner **une note sur 10 à votre journée** selon la qualité globale de votre forme ? Noter *pour vous* les difficultés et soucis qui ont pu influencer votre état.
 - Avez-vous pris des **médicaments** ? Noter le nom et la dose.

Nom :	Prénom :	Âge :												Date du début :		Médicaments Nom, dose	
		Heures												Nuit Note/10	Jour Note/10		
		20	22	24	02	04	06	08	10	12	14	16	18	20			
Exemple															6	8	
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	

Jours

Annexe 5. Echelle de somnolence d'Epworth

Nom : Prénom : Âge : Date :

Afin de mesurer votre degré de somnolence dans la journée, pouvez-vous évaluer le risque de vous assoupir dans les situations suivantes ? Si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayer d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en mettant une croix dans la case correspondant au chiffre le plus approprié pour chaque situation.

- 0. jamais d'assoupissement
- 1. peu de chance de s'assoupir
- 2. bonne chance de s'assoupir
- 3. très forte chance de s'assoupir.

<i>Situations</i>	<i>Jamais</i>	<i>Peu</i>	<i>Bonne</i>	<i>Forte</i>
	0	1	2	3
Lecture en position assise				
Regarder la télévision Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre réunions...)				
Passager d'une voiture ou dans un transport en commun, roulant plus d'1 heure sans interruption				
Allongé dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent				
Étant assis en parlant avec quelqu'un				
Assis au calme après un déjeuner sans alcool				
Dans une voiture alors que celle-ci est arrêtée depuis quel- ques minutes (feu rouge, embouteillage)				

La somnolence est jugée anormale lorsque le score dépasse 10 et ce d'autant plus que le score est plus élevé.

Annexe 6. Questionnaire de l'étude épidémiologique

- 1) Sexe : Homme Femme
- 2) Âge :
- 3) Quelle est votre situation professionnelle ?
- Employé(e) Retraité(e)
 Sans emploi Autre(s)
- 4) Souffrez-vous d'une pathologie chronique ? (Si oui, merci de préciser) :
.....
- 5) Vos insomnie sont-elles apparues après la mise en place du traitement de la pathologie chronique ? (Si oui, merci de préciser votre traitement) :
.....
- 6) Depuis combien de temps souffrez-vous d'insomnie ?.....
- 7) Selon vous, connaissez-vous la cause de votre insomnie ?
 Oui Non,
Si oui, quelle est-elle ?.....
- 8) De quel type d'insomnie souffrez-vous ?
- Endormissement Milieu de nuit
 Fin de nuit Combinaison des trois
- 9) Depuis combien de temps prenez-vous un somnifère ?
- Moins d'1 mois Moins d'1 an
 1 à 5 ans Plus de 5 ans
- 10) Quel est le somnifère prescrit actuellement ?
- 11) Rythme de prise : Systématique À la demande
- 12) Avez-vous toujours pris le même somnifère ?
- Oui Non, Pourquoi ?.....
- 13) Votre somnifère vous provoque-t-il des effets indésirables ? (Si oui, merci de préciser)
.....
- 14) Avez-vous déjà essayé d'arrêter votre somnifère ? Non Oui
- 15) Avez-vous recours à un traitement non pharmacologique pour pallier l'insomnie ?
 Non Oui, le(s)quel(s) :

Table des annexes

Annexe 1. Questionnaire systématique	131
Annexe 2. Echelle de sévérité de l'insomnie.....	137
Annexe 3. Echelle d'évaluation des opinions et attitudes concernant le sommeil	139
Annexe 4. Instructions pour remplir l'agenda du sommeil.....	144
Annexe 5. Echelle de somnolence d'Epworth.....	146
Annexe 6. Questionnaire de l'étude épidémiologique	147

Table des illustrations

Figure 1 : Disposition des électrodes lors d'un électroencéphalogramme	19
Figure 2 : Ondes alpha (α)	20
Figure 3 : Ondes bêta (β)	20
Figure 4 : Ondes thêta (θ)	21
Figure 5 : Ondes delta (δ)	21
Figure 6 : Les différents types d'électrodes utilisées lors d'une polysomnographie ...	22
Figure 7 : Exemple d'actimètre	23
Figure 8 : Exemple de tracé polysomnographique de veille	25
Figure 9 : Exemple de tracé polysomnographique du stade 1 de sommeil	26
Figure 10 : Exemple de tracé polysomnographique du stade 2 de sommeil	27
Figure 11 : Exemple de tracé polysomnographique du stade 3 de sommeil	29
Figure 12 : Exemple de tracé polysomnographique du stade 4 de sommeil	29
Figure 13 : Exemple de tracé polysomnographique lors du sommeil paradoxal	31
Figure 14 : Exemple de tracé polysomnographique lors du sommeil paradoxal	31
Figure 15 : Principales structures cérébrales impliquées dans le contrôle des états de veille et de sommeil	34
Figure 16 : Alternance veille-sommeil contrôlée par la production de mélatonine	35
Figure 17 : Système veille-sommeil : un interrupteur à 2 positions	37
Figure 18 : Exemple d'hypnogramme	38
Figure 19 : Hypnogramme normal simplifié d'un jeune adulte	39
Figure 20 : Hypnogramme normal d'un jeune adulte	40
Figure 21 : Représentation du déroulement du sommeil sous la forme d'un « train de sommeil »	40
Figure 22 : Le cercle vicieux de l'insomnie chronique	52
Figure 23 : Hypnogramme d'un sujet anxieux	56
Figure 24 : Hypnogramme d'un sujet dépressif	57
Figure 25 : Hypnogramme d'un patient souffrant d'un état hypomaniaque	57
Figure 26 : Médicaments susceptibles d'induire une insomnie [8]	61
Figure 27 : Profil de l'hypnotique idéal [4]	73
Figure 28 : Consommation en fonction des indications de benzodiazépines en 2010 ..	75
Figure 29 : Niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens en DDJ/1000 hab/j en 2009	75
Figure 30 : Structure de base des 1,4-benzodiazépines	79
Figure 31 : Structure chimique du zolpidem	80
Figure 32 : Structure chimique du zopiclone	80
Figure 33 : Structure chimique du GABA	80
Figure 34 : Schéma représentatif d'un récepteur ionotrope pentamérique GABA_A	81
Figure 35 : Schéma d'un récepteur GABA_A présentant différents sites de liaisons	82
Figure 36 : Transformations métaboliques hépatique des principales benzodiazépines (demi-vies entre parenthèses)	84
Figure 37 : Hypnogramme d'un sujet mauvais dormeur	86
Figure 38 : Traitements adaptés au type d'intoxication par les benzodiazépines	93
Figure 39 : Répartition des patients en fonction du sexe (exprimée en %)	111
Figure 40 : Répartition masculine et féminine en fonction de l'âge (exprimée en %) ..	112

Figure 41 : Répartition par catégorie socioprofessionnelle (exprimée en %)	112
Figure 42 : Répartition des patients selon la durée de l'insomnie (exprimée en %).....	114
Figure 43 : Répartition des patients en fonction des circonstances d'apparition de l'insomnie (exprimée en %)	114
Figure 44 : Répartition des patients en fonction des différents types d'insomnies (exprimée en %).....	115
Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la durée de prise d'un hypnotique (exprimée en %).....	116
Figure 46 : Répartition des prescriptions des hypnotiques (exprimée en %).....	117
Figure 47 : Répartition des patients en fonction du mode de prise des hypnotiques (exprimée en %).....	118
Figure 48 : Traitement initial conservé (exprimé en %)	118
Figure 49 : Répartition des patients en fonction de la fréquence d'apparition des effets indésirables (exprimée en %)	119
Figure 50 : Répartition des patients en fonction des différents types d'effets indésirables (exprimée en %)	119
Figure 51 : Tentatives de sevrage (exprimée en %)	120
Figure 52 : Pourcentage de patients ayant recours à un traitement non pharmacologique (exprimé en %)	121
Figure 53 : Répartition des patients en fonction des traitements non allopathiques (exprimée en %).....	121

Table des tableaux

Tableau 1 : Différence architecturale du sommeil entre un court et long dormeur	41
Tableau 2 : Modifications physiologique du sommeil avec l'âge	42
Tableau 3 : Critères minimaux de l'insomnie selon trois nosologies principales	47
Tableau 4 : Les insomnies telles qu'elles sont décrites selon l'ISCD-2	48
Tableau 5 : Les différents types d'insomnies selon la durée des symptômes	48
Tableau 6 : Durée maximale de prescription des BZD et apparentés classés comme hypnotiques	77
Tableau 7 : Les différentes benzodiazépines hypnotiques	78
Tableau 8 : Substitution des benzodiazépines hypnotiques selon la figure 30	79
Tableau 9 : Formes et posologies des médicaments hypnotiques	103

Table des matières

Remerciements	7
Liste des abréviations.....	10
Sommaire.....	12
Introduction	14
1. Le sommeil	16
1.1. Définition du sommeil	17
1.2. Classification du sommeil	18
1.2.1. Historique des techniques d'analyse.....	18
1.2.2. Les différentes techniques d'analyse du sommeil	19
1.2.2.1. La polysomnographie.....	19
1.2.2.2. L'actimétrie	23
1.2.3. Architecture physiologique de la veille et du sommeil	24
1.2.3.1. L'éveil ou état de veille.....	24
1.2.3.2. Le sommeil à ondes lentes (SOL)	25
1.2.3.3. Le sommeil paradoxal (SP)	30
1.3. Les mécanismes du sommeil	33
1.3.1. Physiologie du cycle veille-sommeil	33
1.3.1.1. Le système d'éveil :.....	33
1.3.1.2. Le système du sommeil	34
1.3.2. Grand principe de régulation des états de veille et de sommeil.....	35
1.3.2.1. Rythme circadien	35
1.3.2.2. Processus homéostatique.....	36
1.4. Organisation du sommeil humain	38
1.4.1. La représentation graphique du sommeil	38
1.4.2. Organisation temporelle du sommeil de l'adulte jeune	38
1.4.3. Facteurs modifiant la distribution des stades de sommeil	41
1.4.3.1. La durée du sommeil.....	41
1.4.3.2. Le rythme circadien.....	41
1.4.3.3. Le bruit ambiant	42
1.4.3.4. La consommation de différentes drogues (benzodiazépines, alcool, café.....)	42
1.4.3.5. L'âge	42
2. Insomnies et médicaments hypnotiques.....	43
2.1. Insomnies.....	45

2.1.1. Définition	45
2.1.2. Classification	46
2.1.3. Les différentes formes d'insomnies.....	49
2.1.3.1. L'insomnie d'ajustement.....	49
2.1.3.2. Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate	50
2.1.3.3. Les insomnies chroniques sans comorbidité	51
2.1.3.4. Les insomnies avec comorbidité (ex-secondaires)	54
2.1.3.5. Les insomnies liées à une drogue ou une substance perturbant le sommeil	61
2.1.3.6. Les autres troubles du sommeil	64
2.1.4. Diagnostic	66
2.1.4.1. Bilan diagnostique minimal d'une insomnie	66
2.1.4.2. Bilan clinique chez l'insomniaque.....	67
2.1.4.3. L'agenda du sommeil.....	68
2.1.4.4. Récapitulatif	69
2.1.4.5. Quand recourir à l'avis d'un spécialiste du sommeil ?	70
2.1.4.6. Indications de la polysomnographie	71
2.2. Les médicaments hypnotiques	72
2.2.1. Généralités sur les médicaments hypnotiques	72
2.2.1.1. Définition	72
2.2.1.2. L'hypnotique idéal	72
2.2.1.3. Règles de prescription et de délivrance.....	73
2.2.1.4. Classification des traitements pharmacologiques des insomnies	74
2.2.2. Les benzodiazépines et apparentés.....	74
2.2.2.1. Quelques chiffres	74
2.2.2.2. Recommandations de l'ANSM	76
2.2.2.3. Présentation des benzodiazépines (BZD)	77
2.2.2.4. Les molécules impliquées	78
2.2.2.5. Structure chimique des BZD et de leurs analogues.....	78
2.2.2.6. Mécanisme d'action des benzodiazépines et de leurs analogues.....	80
2.2.2.7. Propriétés pharmacocinétiques des BZD et de leurs analogues	83
2.2.2.8. Effets des BZD et de leurs analogues sur l'architecture du sommeil	85
2.2.2.9. Effets indésirables des benzodiazépines et de leurs analogues.....	87
2.2.2.10. Contre-indication des benzodiazépines et de leurs analogues	89
2.2.2.11. Interactions médicamenteuses des benzodiazépines et de leurs analogues	90
2.2.2.12. Intoxication aiguë aux benzodiazépines	91
2.2.3. Les antihistaminiques	94
2.2.3.1. Généralités	94
2.2.3.2. Mécanisme d'action des anti-H ₁	94
2.2.3.3. Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques hypnotiques	95
2.2.3.4. Effets des antihistaminiques sur l'architecture du sommeil.....	95
2.2.3.5. Effets indésirables des hypnotiques antihistaminiques	96
2.2.3.6. Contre-indications des hypnotiques antihistaminiques	96
2.2.3.7. Interactions médicamenteuses des hypnotiques antihistaminiques.....	97
2.2.4. Les antidépresseurs	97
2.2.4.1. Propriétés	97
2.2.4.2. Indications.....	98
2.2.4.3. Valdoxan [®] : nouvelle classe d'antidépresseur	99
2.2.5. Le Circadin [®]	99
2.2.5.1. Présentation.....	99
2.2.5.2. Indication du Circadin [®]	99
2.2.5.3. Propriétés pharmacocinétiques du Circadin [®]	100
2.2.5.4. Effets du Circadin [®] sur le sommeil	100
2.2.5.5. Effets indésirables du Circadin [®]	100

2.2.5.6. Contre-indications du Circadin®	101
2.2.5.7. Interactions médicamenteuses du Circadin®	101
2.2.5.8. Règles de prescription et de délivrance.....	101
2.2.6. Indications, formes et posologies des hypnotiques	102
2.2.7. Choix du traitement hypnotique	104
2.3. <i>Principaux traitements non pharmacologiques des insomnies</i>	105
2.3.1. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	105
L'abord non pharmacologique du traitement de l'insomnie comprend deux axes :.....	105
2.3.1.1. Volet comportemental du traitement de l'insomnie	105
2.3.1.2. Volet cognitif du traitement de l'insomnie	106
2.3.2. Les techniques de relaxation	107
2.3.3. La phytothérapie	107
2.3.4. L'homéopathie	108
3. Étude épidémiologique à l'officine	109
3.1. <i>Présentation</i>	110
3.2. <i>Résultats</i>	111
3.2.1. Situation du patient	111
3.2.2. Insomnies	114
3.2.3. Prises d'hypnotiques.....	116
3.3. <i>Conclusion de l'étude</i>	123
Conclusion	124
Références bibliographiques	126
Annexes	131
Tables des annexes	148
Table des illustrations.....	149
Table des tableaux.....	151
Tables des matières	152
Serment de Galien	155

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.

Carole Demonpion (2014)

Insomnies et hypnotiques : étude épidémiologique à l'officine

Résumé :

Les troubles du sommeil sont devenus un important problème de santé, de par leur fréquence mais aussi leurs répercussions psychologiques, sociales et économiques. Aujourd'hui, un tiers des Français se plaint de troubles du sommeil, en particulier d'insomnie.

L'insomnie peut se présenter sous diverses formes et être due à des causes multiples. Par exemple, elle peut témoigner d'un état dépressif ou d'un autre trouble à traiter spécifiquement.

Etant donné sa fréquence, il importe de diagnostiquer l'insomnie et d'en rechercher les causes. Les hypnotiques ne doivent être ni utilisés exagérément, ni diabolisés, mais avoir leur juste place dans l'insomnie transitoire, de manière limitée dans le temps.

Une étude de la consommation des hypnotiques par les patients a été mise en place à l'aide d'une enquête réalisée à la pharmacie de la Mairie à Condat-sur-Vienne. On constate que ces patients prennent ces traitements de plus en plus longtemps malgré l'augmentation des risques associés. Peut-être pourrait-on proposer d'autres alternatives à ces traitements médicamenteux.

Mots-clés : sommeil, insomnies, hypnotiques, étude épidémiologique.

Insomnias and hypnotics : epidemiological study at the pharmacy

Abstract :

Sleeping disorders are becoming a real problem for several reasons: psychologically, socially and economically. Nowadays, a third of the French population is complaining about sleeping disorders, specifically insomnia.

There are several types of Insomnia which can be explained in many ways. For example, insomnia often comes from depression or other disorders.

Depending of the type of insomnia, it is very important to diagnose the provenance and the cause of it. Hypnotics can't be used too often or excessively but reasonably and in a limited time period.

A consumer study of hypnotics has been in place with the assistance of a survey done by a pharmacy of the Town Hall of Condat-sur-Vienne. We can note that patients take treatments for a longer period of time despite the increase of the risks. Maybe we could suggest other alternatives rather than medical treatments.

Keywords : sleep, insomnias, hypnotics, epidemiological study.

Discipline : Pharmacie

Intitulé ou adresse de l'UFR ou du Laboratoire :

UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Pharmacie

2 rue du Docteur Marcland

87000 Limoges