

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 novembre 2024

Par

Elodie Quanty née le 4 avril 1999 à Limoges

La place du daridorexant dans le traitement de l'insomnie

Thèse dirigée par Francis Comby

Examineurs :

Mme. Marion Millot, Maître de Conférences des Universités, Université de Limoges,
Présidente du jury

M. Francis Comby, Maître de Conférences des Universités, Université de Limoges,
Directeur de thèse

M. Benjamin Quillard, Pharmacien titulaire, Pharmacie de Landouge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 novembre 2024

Par Elodie Quanty née le 4 avril 1999 à Limoges

La place du daridorexant dans le traitement de l'insomnie

Thèse dirigée par Francis Comby

Examineurs :

Mme Marion Millot, Maître de Conférences des Universités, Université de Limoges,
Présidente du jury

M. Francis Comby, Maître de Conférences des Universités, Universités de Limoges,
Directeur de thèse

M. Benjamin Quillard, Pharmacien titulaire, Pharmacie de Landouge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} septembre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Emilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONNAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Edouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Je tiens à remercier chacun d'entre vous pour avoir joué un rôle essentiel durant ces années d'études qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

À mon jury :

À mon directeur de thèse, monsieur Francis Comby, maître de conférences des universités, pour avoir accepté de diriger ma thèse mais aussi pour m'accompagner jusqu'à la fin de cette aventure. Je vous remercie sincèrement.

À madame Marion Millot, maître de conférences des universités pour avoir accepté d'être la présidente du jury. Merci pour votre temps et votre présence.

Au pharmacien titulaire d'officine, monsieur Benjamin Quillard. Tout d'abord, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci aussi pour toutes ces années passées dans votre officine, c'est à vos côtés que j'ai tout appris sur la pratique de notre profession. Merci pour toutes ces valeurs que vous m'avez inculquées. C'est un réel plaisir de vous avoir à mes côtés.

À toute l'équipe de la pharmacie de Landouge, pour m'avoir bien accueillie, pour votre patience et tous vos conseils. Merci infiniment.

À tous mes professeurs, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

À ma famille :

Ma sœur, merci à toi pour tous ces agréables moments passés, pour tous ces fous rires et pour les prochains à venir. Tu as un bel avenir devant toi et je serai toujours là pour te soutenir.

Mon frère, merci à toi d'être le plus drôle de la famille.

Mes parents, merci de m'avoir supportée et encouragée durant toutes ces années, merci pour votre amour et merci d'avoir toujours cru en moi. Je vous aime.

À mes grands-parents, merci pour votre soutien et votre amour, je vous aime.

À mes amis :

Bana, merci à toi pour tous ces moments inoubliables et pour ton soutien durant toutes ces heures de révisions passées à la bibliothèque.

Roy, pour tous tes conseils et tes explications, pour avoir toujours été là quand j'en avais besoin même si parfois on ne se comprend pas très bien. Merci.

Flavien et Coline, merci à vous d'être des amis aussi géniaux, je vous souhaite le meilleur.

Mickael, pour tes conseils avisés, pour toutes tes explications et pour être aussi à l'écoute de chacun. Je pense pouvoir dire au nom de toute la promotion, merci infiniment.

Emma, merci d'être là depuis tant d'années, tu es à la fois ma plus vieille amie et aussi la plus chère à mes yeux. Merci à toi du fond du cœur.

Louis et Louis merci d'être présents dans ma vie.

Iris et Yannick, pour vos chamailleries incessantes qui sont une bonne source de distraction, merci !

Kellyne, merci à toi pour ton soutien. L'époque où l'on révisait à la BU durant la PACES me paraît si loin maintenant. Merci pour ta joie de vivre contagieuse, ne change rien.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AASM : American Academy of Sleep Medicine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

Bd : Biodisponibilité

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

BZD : Benzodiazépine

CPK : Créatine phosphokinase

DL50 : Dose létale 50

DMS-5 : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

DORA : Double antagoniste des récepteurs à l'orexine

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EMG : Electromyogramme

EOG : Electro-oculogramme

FAERS : Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GHB : Acide 4-hydroxybutanoïque

HMPC : committee on Herbal Medicinal Products ou comité des médicaments à base de plantes

IDSIQ : Questionnaire sur les symptômes et l'impact diurne de l'insomnie

IEDM : Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IgE : Immunoglobuline E

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

KSS : Echelle de somnolence Karolinska

LD : Libération différée ou retardée

LP : Libération prolongée

LPS : Latence d'endormissement

MCRGC : Cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles
MT1 : Récepteur à la mélatonine 1
MT2 : Récepteur à la mélatonine 2
OX1R : Récepteur à l'orexine de type 1
OX2R : Récepteur à l'orexine de type 2
PA : Principe actif
POVL : Noyau préoptique ventrolatéral
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
REM : Rapid eye movement
RHT : Tractus rétino-hypothalamique
RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
SAHOS : Syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil
SCN : Noyau suprachiasmatique
SNC : Système nerveux central
SPV : Vitesse de phase lente ou Slow phase velocity
TCC : Thérapie cognitivo-comportementale
Tmax : Temps nécessaire pour avoir le pic maximal de concentration
TOC : Troubles obsessionnels compulsifs
VD : Volume de distribution
WASO : Wake After Sleep Onset ou durée d'éveil intra sommeil

Table des matières

Introduction	15
I. L'insomnie	18
I.1. Définition.....	18
I.1.1. Le cycle du sommeil	19
I.1.2. La régulation du cycle du sommeil.....	22
I.1.3. Les différents types d'insomnie.....	26
I.2. Le diagnostic de l'insomnie	29
I.3. Epidémiologie	31
I.4. Etiologie.....	33
II. Les traitements de l'insomnie	38
II.1. Les médicaments à base de plantes ou phytothérapie.....	39
II.2. La thérapie cognitivo-comportementale	44
II.3. La mélatonine	45
II.4. Les antihistaminiques.....	51
II.5. Les benzodiazépines et assimilés.....	60
II.6. Les limites de ces traitements	66
II.7. Les mesures hygiéno-diététiques et rôle du pharmacien.....	68
II.8. Les autres méthodes utilisées dans la prise en charge de l'insomnie.....	69
III. La place du daridorexant	71
III.1. Qu'est-ce que le daridorexant ?	71
III.2. Les essais pré-cliniques et cliniques	72
III.3. Les indications et la place du daridorexant dans le traitement de l'insomnie	76
III.4. La posologie du daridorexant	77
III.5. Les effets indésirables	77
III.6. Les interactions.....	78
III.7. Les limites du traitement	80
Conclusion	82
Références bibliographiques	84
Annexes	90
Serment De Galien.....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Hypnogramme physiologique (9).....	20
Figure 2 : Disposition des photorécepteurs et leur fonctionnement (10).....	22
Figure 3 : Le rythme circadien (13).....	23
Figure 4 : Interaction entre le rythme circadien et le processus homéostatique (17).....	26
Figure 5 : Sévérité du SAHOS selon le nombre d'apnées par heure durant le sommeil (19)	28
Figure 6 : Agenda du sommeil (24).....	30
Figure 7 : Evolution du sommeil selon l'âge (12).....	33
Figure 8 : Temps de sommeil recommandé selon l'âge (28).....	34
Figure 9 : Carte de la Terre et de ses fuseaux horaires (29).....	35
Figure 10 : Les différentes formes d'inflorescences (38).....	40
Figure 11 : Les principales plantes utilisées dans les troubles du sommeil (45).....	42
Figure 12 : Le cycle des pensées au comportements (50).....	44
Figure 13 : Synthèse de la mélatonine (54).....	47
Figure 14 : Cycle cellulaire (55).....	48
Figure 15 : Mécanisme de libération de l'histamine.....	51
Figure 16 : Structure de la doxylamine (62).....	54
Figure 17 : Structure de l'hydroxyzine (63).....	55
Figure 18 : ECG physiologique (64).....	55
Figure 19 : Structure de l'alimémazine (65).....	56
Figure 20 : Structure de l'oxoméazine (67).....	57
Figure 21 : Structure de la prométhazine (68).....	57
Figure 22 : Structure de la molécule de dimenhydrinate (69).....	58
Figure 23 : Les médicaments pouvant entraîner des torsades de pointes (70).....	60
Figure 24 : Structure chimique du diazépam (72).....	61
Figure 25 : Les assimilés stupéfiants (74).....	63
Figure 26 : Métabolisme commun des BZD (75).....	65
Figure 27 : Daridorexant (79).....	71
Figure 28 : Développement du médicament.....	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des signes cliniques de l'insomnie	31
Tableau 2 : Les dosages de la mélatonine	49
Tableau 3 : Les deux groupes d'antihistaminiques	52
Tableau 4 : Classification des benzodiazépines selon leurs principales propriétés.....	62
Tableau 5 : Comparaison des différents traitements de l'insomnie	66
Tableau 6 : Récapitulatif des essais pré-cliniques et cliniques.....	75
Tableau 7 : Récapitulatif des données sur le daridorexant	79
Tableau 8 : Avantages et inconvénients du daridorexant.....	81

Introduction

L'insomnie est une invention récente. Elle a acquis le statut de pathologie dans les années 1870 (1). Pourtant, elle fait partie depuis longtemps de la condition humaine et c'est un vrai problème de santé publique. On retrouve des traces de l'existence de l'insomnie dès l'Antiquité. En effet, Hippocrate, philosophe et médecin grec considéré comme le père de la médecine, attribue la cause de l'insomnie à un excès de bile noire. Quant à Aristote qui est aussi un philosophe grec, lui, estimait que l'insomnie était due à un excès de chaleur. Ces croyances vont perdurer dans le temps jusqu'à la Renaissance. La recherche de remèdes ne date donc pas d'hier. Les plantes sédatives telles que la Valériane et la Mélisse sont considérées comme des remèdes ancestraux. Par ailleurs, l'opium, substance extraite d'une plante nommée le Pavot ou *Papaver somniferum* de la famille des Papavéracées, est utilisé de l'Antiquité jusqu'au début du XXe siècle de manière générale sous forme de sirop médicamenteux. Cette substance est principalement utilisée pour ses effets antalgiques mais pas seulement. L'opium possède un effet sédatif important, son utilisation diminue au fil du temps.

La morphine, qui est le principe actif de l'opium, est découverte en 1831. L'opium et la morphine sont à ce jour considérés comme des stupéfiants, c'est-à-dire que leur consommation est susceptible d'engendrer des problèmes (overdose, problème respiratoire, coma, dépendance, mésusage) et qu'ils sont soumis à une réglementation stricte. La commercialisation de l'opium est interdite depuis 1908 et la délivrance de la morphine nécessite une ordonnance sécurisée. La morphine doit être rangée dans un coffre fermé à clé dans une officine ou dans une pharmacie à usage intérieur. Son utilisation et sa détention en dehors du domaine médical est interdite et elle peut aboutir à une amende et/ou un emprisonnement.

L'évolution de la société, au cours du temps a affecté le sommeil. En effet, la transition d'une société agricole à une société industrielle a bouleversé le rythme de travail, avec lui, les habitudes de sommeil (horaire du coucher, horaire de réveil, temps passé à dormir). L'élargissement des recherches n'a cessé de prouver qu'un manque de sommeil est néfaste pour la santé et que le sommeil est un processus complexe. En 1875, la découverte de l'électroencéphalographie permet d'observer les modifications de l'activité cérébrale. C'est ainsi qu'il en a été déduit les différentes phases du sommeil (endormissement, sommeil lent et sommeil paradoxal) et que l'on peut maintenant observer les troubles liés au sommeil. L'insomnie affecte des millions de personnes à travers le monde. Les personnes qui en souffrent sont de plus en plus nombreuses à en juger par la consommation croissante de somnifères. Mais aussi du fait du mode de vie (travail de nuit, environnement ...). Il y a davantage d'insomnies depuis l'apparition de l'éclairage artificiel et des écrans qui impactent le cycle du sommeil. En 1979, la première classification des troubles du sommeil est publiée par un comité de l'AASM, American academy of sleep medicine, présidée par le docteur Roffwarg Chairman, pionnier de la médecine du sommeil.

Selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le manque de sommeil a un impact important sur notre santé. En effet, il augmente le risque d'avoir un rhume de 4 %. De plus, les nuits de moins de 6 heures augmentent le risque de développer un diabète de type deux ou diabète non insulino-dépendant de 28 %. Le sommeil influence de façon significative l'apprentissage, le métabolisme, l'immunité, l'humeur et bien d'autres fonctions de notre organisme. L'insomnie chronique engendre des coûts socio-économiques importants. L'insomnie est très souvent banalisée et donc sous-diagnostiquée et sous-traitée. Les personnes les plus touchées sont plus fréquemment celles qui souffrent de problèmes physiques (douleur) et mentaux (dépression, schizophrénie).

Le sommeil possède de nombreux rôles (2) :

- Le maintien du système immunitaire car, en effet, le système immunitaire se construit essentiellement durant la nuit. Ainsi, moins une personne dort et plus elle a de risques de tomber malade.
- Améliore l'humeur car la fatigue augmente l'irritabilité et favorise la dépression. Le sommeil a un rôle important dans la capacité de gérer ses émotions. Généralement, on se sent heureux après une bonne nuit de sommeil.
- Permet la reconstitution des stocks énergétiques et réduit la consommation d'énergie grâce à la diminution du métabolisme basal. Le sommeil permet de récupérer l'énergie que l'on a consommée durant la journée.
- Favorise la mémoire, l'apprentissage et la maturation cérébrale qui sont indispensables au développement, particulièrement chez l'enfant.
- Stimule la production hormonale, notamment durant l'enfance où le sommeil favorise la production d'hormone de croissance.

La durée optimale du sommeil est individuelle (3). En effet, chaque personne fonctionne différemment et chaque personne a un besoin différent de sommeil. Il existe différentes catégories de dormeurs. Effectivement, il existe des courts dormeurs, ce sont ceux qui dorment moins de six heures trente par nuit, à la différence des longs dormeurs qui, eux, dorment plus de neuf heures trente par nuit. On peut aussi recenser des chronotypes du matin, ce sont les couche-tôt, et les chronotypes du soir, les couche-tard.

Une étude de 2009 montre que les Français dorment un peu plus que dans les autres pays de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) avec une moyenne de huit heures trente par nuit contre huit heures vingt pour les autres pays de l'OCDE. Ainsi, la France n'est donc pas l'un des pays où l'on dort le moins. On peut même dire que la durée du sommeil, chez un français moyen, est plutôt correcte.

Le traitement de l'insomnie repose sur trois mesures principales. L'hygiène du sommeil, d'une part, concerne l'horaire de coucher, l'alimentation, le sport, ou encore l'environnement. Ensuite, on retrouve les traitements pharmaceutiques tels que les benzodiazépines, les antihistaminiques et la mélatonine. Enfin, la TCC ou thérapie cognitivo-comportementale fait aussi partie des mesures qui peuvent être mises en place dans le cadre de la prise en charge

de l'insomnie. La première benzodiazépine fut découverte en 1961 par hasard comme de nombreux médicaments, le chlórdiazépoxyde (Librax®). Depuis ce jour, de nombreuses autres molécules appartenant à cette famille ont été découvertes. Les antihistaminiques, ont été découverts en 1930 par Daniel Bovet, pharmacologue français, dont l'objectif était de trouver un traitement pour les allergies. Par la suite, cette classe a largement été utilisée pour traiter de nombreuses pathologies (toux, nausée, urticaire). Les TCC ont commencé à se développer beaucoup plus tard, dans les années 1970 en France, et elles interviennent dans de nombreux domaines comme la dépendance, le sommeil ou la dépression ... La continuité des recherches sur la thématique de l'insomnie a permis de faire de nouvelles découvertes. C'est ainsi que le daridorexant, dont le nom de princeps est Quviviq®, fut découvert, étudié puis commercialisé.

L'objectif de cette thèse est d'approfondir les connaissances sur le Daridorexant concernant ses indications, sa posologie, ses interactions et les limites auxquelles cette molécule peut être confrontée afin de déterminer sa place dans la prise en charge de l'insomnie au regard des autres traitements déjà bien connus (phytothérapie, antihistaminiques, benzodiazépines, TCC). Tout en déterminant ses avantages et ses inconvénients.

I. L'insomnie

I.1. Définition

Il est difficile de définir et de diagnostiquer l'insomnie d'un point de vue clinique car il s'agit d'une plainte subjective. En effet, cette définition repose sur la perception que l'on a du sommeil. Cependant, cette perception peut être altérée par notre propre jugement. Il n'est pas rare d'avoir la sensation de ne pas avoir dormi, alors que ce n'est pourtant pas le cas. En revanche, il est possible que, dans ces cas-là, la qualité du sommeil soit altérée. C'est pourquoi, il a été proposé plusieurs définitions de l'insomnie avec de nombreux points communs.

Ainsi, l'insomnie se définit comme le ressenti d'une insuffisance de sommeil, que ce soit par son installation tardive, son maintien ou encore sa qualité restauratrice. C'est un trouble complexe qui impacte de nombreuses personnes dans le monde. On l'associe à des retentissements diurnes tels que la fatigue, l'irritabilité et la perte de mémoire et de la concentration (4). L'insomnie est le trouble du sommeil le plus répandu. Elle est considérée comme un facteur de risque de troubles physiques et mentaux. Elle contribue à réduire la qualité de vie et elle représente une part importante des consultations chez le médecin généraliste (5). L'insomnie fait partie des troubles du sommeil. Il existe plusieurs types d'insomnies que nous allons voir par la suite.

Le sommeil fait partie des besoins primaires au même titre que se nourrir et boire de l'eau. Le fonctionnement du sommeil et son organisation évoluent de la naissance jusqu'à l'âge avancé. C'est un état transitoire réversible qui occupe un temps important de notre vie, c'est à dire un tiers de notre vie, soit 26 ans. Il se caractérise par des modifications de l'état de conscience et de la vigilance. Chez l'adulte il est recommandé entre 7 à 8 heures de sommeil par nuit, chez les enfants, c'est généralement bien plus de 8 heures, mais cela dépend de leur âge. Effectivement, un nourrisson a besoin de plus de sommeil qu'un adolescent (16 à 20 heures pour un nourrisson contre 8 à 10 heures pour un adolescent). Le sommeil permet de restaurer notre niveau d'énergie consommée durant l'éveil. Le sommeil est organisé en cycles, eux-mêmes fractionnés en plusieurs phases que nous verrons plus en détails dans la partie suivante.

L'insomnie entraîne des conséquences négatives tant sur le plan individuel que social. Elle est associée à un risque accru de développer des troubles mentaux, des troubles de la mémoire, des hallucinations, des accidents ou encore un risque d'aggraver une maladie déjà préexistante. C'est pourquoi, elle nécessite une approche multifactorielle du traitement (c'est-à-dire qu'on va d'abord essayer d'identifier et de traiter les différentes causes). L'insomnie peut aussi être un symptôme d'une autre pathologie.

A l'inverse du sommeil, durant l'état d'éveil ou de veille, l'individu est actif et conscient. Il est capable d'interagir avec son environnement et de détecter les stimuli (phénomène externe qui va influencer un système et déclencher une réaction de celui-ci). Chez l'adulte, cet état représente deux tiers du temps. Il existe deux types d'état d'éveil.

L'éveil passif : nos gestes sont lents, nos yeux aussi et nous sommes un peu plus relaxés ce qui facilite l'endormissement. Lors de l'état d'éveil actif, les yeux sont ouverts, mobiles et réactifs, le cerveau est en alerte et nous pouvons être mobiles et communiquer.

I.1.1. Le cycle du sommeil

Le sommeil comprend plusieurs cycles successifs, d'environ 60 à 120 minutes chacun, durant lesquels il y a une variation des ondes cérébrales (oscillations émises par le cerveau qui traduisent son activité) qu'il est possible d'observer grâce à l'électroencéphalogramme (EEG). Une nuit de sommeil est constituée de 3 à 6 cycles. Chaque cycle est constitué de deux grandes phases, elles-mêmes divisées en plusieurs stades (6).

- Le sommeil lent ou sommeil à ondes lentes représente 75 % de la durée totale du sommeil et comprend lui-même quatre stades (*Figure 1*) :
 - Stade N1 de transition, lors duquel il y a un ralentissement de l'activité cérébrale. Le sommeil est léger et le dormeur peut être réveillé par le moindre bruit. Ce stade est de courte durée et il est caractérisé par des mouvements oculaires lents et une relaxation musculaire (7).
 - Stade N2, c'est le début du véritable sommeil, la température corporelle diminue, le rythme cardiaque ralentit ainsi que les ondes cérébrales. Le sommeil léger est installé et il est encore facile de réveiller le dormeur.
 - Stade N3 ou sommeil assez profond responsable de la récupération physique, il se distingue par des ondes cérébrales lentes. Le dormeur sera plus difficile à réveiller. Le sommeil est progressivement de plus en plus profond et ce stade dure une dizaine de minutes. L'activité cérébrale est ralentie du fait de la diminution de la consommation d'oxygène.
 - Stade N4, c'est le sommeil profond intense où les fréquences cardiaque et respiratoire sont au plus bas. Il n'apparaît généralement pas sur les schémas que l'on peut trouver du cycle du sommeil car il est difficile à dissocier du stade N3 du fait d'une activité cérébrale très similaire (8).
- Le sommeil paradoxal ou REM : c'est un stade qui comporte une activité cérébrale importante. On le reconnaît par la présence de mouvements oculaires rapides (REM ou Rapid Eye Movement), une activité onirique intense (rêves) et une paralysie musculaire à l'exception des muscles respiratoires et oculaires. Ce stade joue un rôle important dans la maturation du système nerveux.

La durée de ces stades varie au fur et à mesure que la nuit passe. Chaque cycle commence par un sommeil lent ou léger et se termine par le sommeil paradoxal. En revanche, le sommeil paradoxal est plus abondant durant la deuxième moitié de la nuit. Quant au sommeil léger, sa durée est de plus en plus réduite à mesure que la nuit s'écoule.

Chez le nouveau-né, il n'y a pas encore de distinction jour-nuit car le cycle du sommeil n'est pas encore établi. Il faut donc attendre l'âge de 3 mois afin d'avoir des stades du sommeil semblables à ceux de l'adulte.

Au cours du sommeil, notre organisme subit des modifications. En effet, durant le sommeil lent, il y a une diminution de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle et de la température corporelle et une augmentation du transit gastro-intestinal. En contrepartie, durant le sommeil paradoxal, il y a une augmentation de la pression artérielle, une irrégularité de la fréquence cardiaque et respiratoire, une atonie musculaire ainsi que l'apparition des rêves.

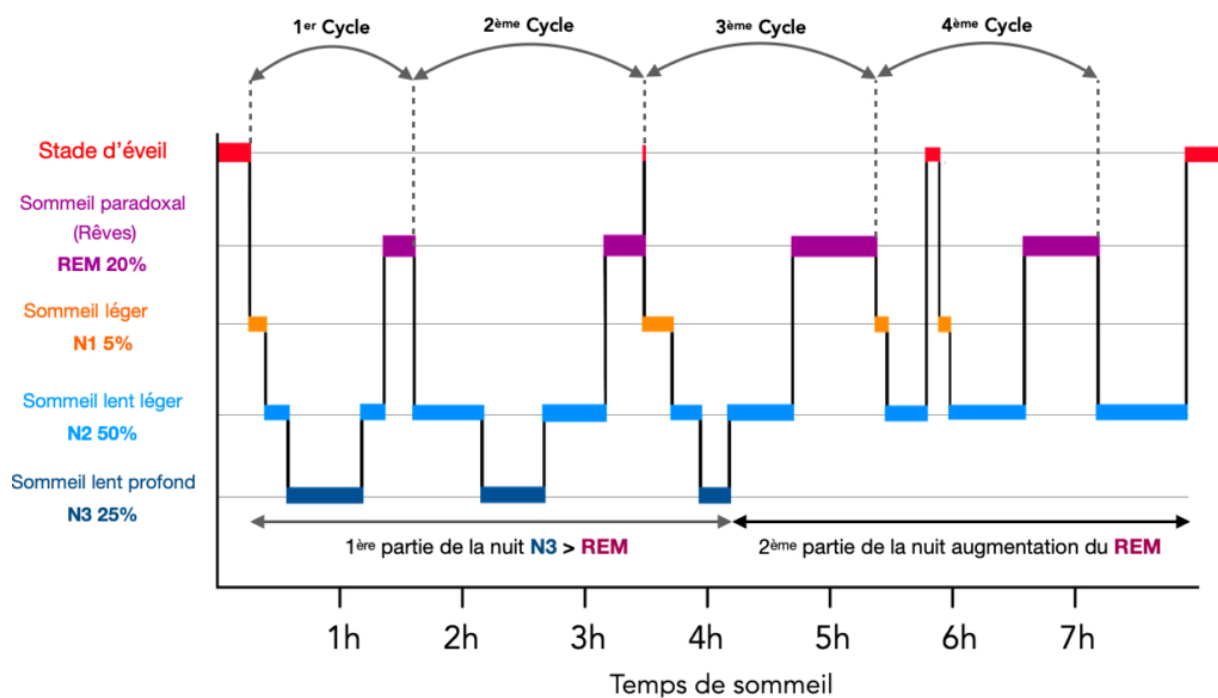


Figure 1 : Hypnogramme physiologique (9)

Ces phases du sommeil sont caractérisées par une activité cérébrale spécifique qui se manifeste par l'apparition d'ondes cérébrales (8). C'est en 1929 que les ondes cérébrales ont été mises en évidence grâce à l'EEG. En vieillissant, le rythme de ces ondes change.

Il existe 5 types d'ondes cérébrales avec des fréquences et des amplitudes différentes.

- Les ondes de type Delta (δ) sont les ondes de plus grande amplitude. Elles sont très présentes chez les bébés et les jeunes enfants et elles sont liées au sommeil profond. Ces ondes jouent un rôle dans la protection du système immunitaire et dans notre capacité d'apprentissage.

- Les ondes de type Thêta (θ) sont des ondes liées à notre réflexion à notre imagination et à notre sommeil. Elles présentent une activité importante lorsqu'on éprouve une émotion profonde. Ces ondes favorisent la créativité, la connexion émotionnelle et l'intuition. Elles sont liées à notre subconscient. C'est une zone de nos pensées qui nous est inaccessible car elle appartient au domaine du non-conscient.
- Les ondes de type Alpha (α) sont des ondes dont l'activité augmente au crépuscule. Elles sont surtout présentes au début du sommeil et elles favorisent la relaxation. Elles sont très utilisées par les personnes qui pratiquent la méditation. Cependant, l'onde alpha présente une faible activité chez ceux qui souffrent de stress.
- Les ondes de type Bêta (β) sont le reflet d'une activité cérébrale intense et elles sont liées à l'état d'éveil et de vigilance. On les retrouve notamment durant nos activités quotidiennes. Elles favorisent la concentration. Cependant, un pic trop élevé peut être un signe d'anxiété.
- Les ondes de type Gamma (γ) sont liées à notre capacité d'apprentissage et à notre perception mais on les retrouve aussi dans le sommeil REM et dans les états de bonheur. Ce sont les ondes qui ont la fréquence la plus rapide.

Durant l'éveil, le tracé de l'EEG est composé d'ondes β de fréquences élevées (> 14 Hertz) et de faible amplitude (10 à 50 μ v). C'est un tracé désynchronisé car il est généré par des mises en alerte successives du cortex cérébral.

Durant le stade N1 du sommeil lent, il y a une disparition des ondes β et une augmentation des ondes de type α de basse fréquence (8-13 Hz) et de grande amplitude, suivie d'une augmentation des ondes de type θ (4-7 Hz) et de basse amplitude. C'est un stade de courte durée. Cela se traduit par une diminution de l'intensité de l'activité cérébrale, remplacée par une grande relaxation.

Puis, lors du stade N2 du sommeil lent, les ondes θ sont interrompues par de courts fuseaux du sommeil et la formation de complexes-k. Les fuseaux du sommeil sont des oscillations rapides de 12 à 16 Hz et d'amplitude modérée. Ils sont considérés comme responsables du maintien du sommeil en bloquant les stimuli externes. Le complexe-k se présente sous la forme d'une onde négative rapide, suivie immédiatement par une onde positive plus lente. Ce complexe protège le sommeil en rendant les stimuli externes moins perturbants.

Le stade N3 du sommeil lent est caractérisé par l'apparition des ondes de type δ de basse fréquence (1 - 4 Hz) et de grande amplitude, ainsi qu'une diminution du nombre de fuseaux du sommeil. Ceci se traduit par un sommeil de plus en plus profond.

Le stade N4 du sommeil lent présente principalement des ondes de type δ . Il est plus difficile de réveiller la personne à ce stade.

Les stades N3 et N4 durent jusqu'à 40 minutes par cycle et sont caractérisés par une diminution du tonus musculaire.

Le sommeil paradoxal affiche une activité cérébrale semblable à celle de l'éveil, avec des ondes de type β et γ (30 Hz) typiques d'une activité mentale intense mais aussi les ondes de type θ et des pics en dents de scie d'une fréquence de 2 à 6 Hz, associés aux périodes de rêves intenses. C'est un phénomène spécifique du sommeil paradoxal.

I.1.2. La régulation du cycle du sommeil

Les modèles actuels de la régulation du sommeil proviennent de celui de Boberly en 1982, qui suggère qu'il existe deux processus principaux de régulation : le rythme circadien et le processus homéostatique.

Le passage de la nuit au jour est lié à la rotation de la Terre sur elle-même, tandis que le changement saisonnier de la durée des périodes de jour et de nuit est lié à la rotation de la terre autour du soleil. Ces alternances jour/nuit créent un rythme cyclique qui se caractérise par sa période (durée du cycle). On parle de rythme circadien lorsque la période est d'un jour. Le rythme circadien, ou horloge biologique, joue un rôle important dans la régulation du sommeil. Il s'agit d'un cycle de 24 heures basé sur l'alternance jour/nuit, l'éveil/sommeil et la production de mélatonine (7). La zone du cerveau impliquée est appelée noyau suprachiasmatique, situé à la base de l'hypothalamus. Tous les êtres vivants possèdent un système circadien, à l'exception de ceux qui vivent dans les fosses sous-marines et qui ne sont donc pas exposés à l'alternance jour/nuit.

Pour enclencher ce système, il doit y avoir une variation de l'intensité lumineuse (augmentation ou diminution). C'est un facteur externe que l'on appelle synchronisateur. Cette intensité est détectée par ce que l'on nomme les photorécepteurs situés au niveau de la rétine (membrane interne de l'œil). Ces photorécepteurs sont des cellules qui réagissent à la stimulation lumineuse (Figure 2). On distingue deux grands types de photorécepteurs : les bâtonnets, situés en périphérie de la rétine, qui sont très sensibles à la lumière (ils permettent la vision des nuances de gris), et les cônes, situés dans la zone centrale de la rétine, dénommée la fovéa, et qui sont responsables de la vision des couleurs.

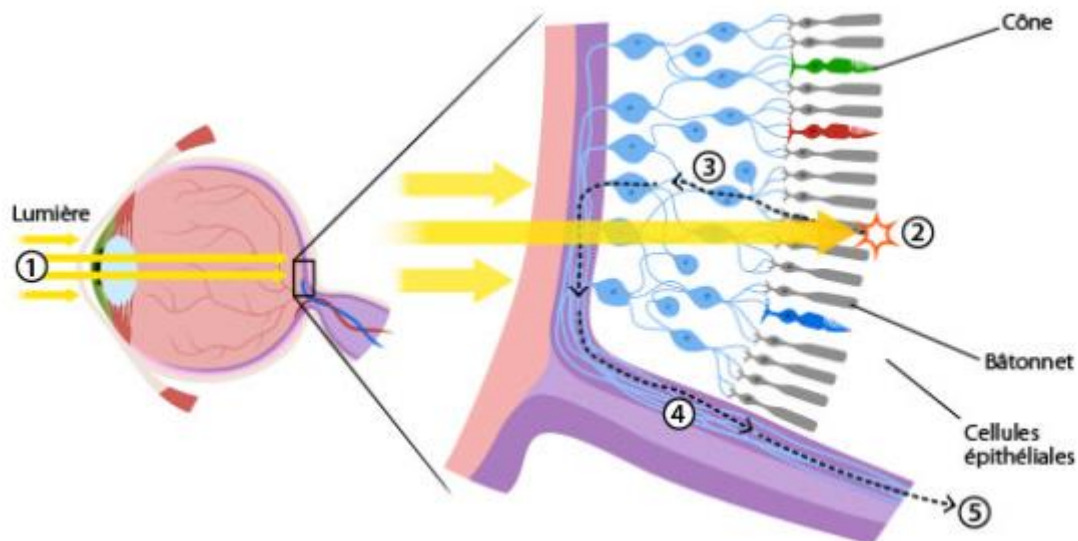


Figure 2 : Disposition des photorécepteurs et leur fonctionnement (10)

Après avoir détecté l'influx lumineux, les photorécepteurs transmettent l'information par des fibres nerveuses jusqu'au nerf optique qui va ensuite acheminer le message au cerveau.

Cependant, ce sont les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (MCRGC ou ipRGC) qui sont impliquées dans la régulation du rythme circadien en raison de la présence d'un pigment nommé la mélanopsine. Ce pigment est sensible à la lumière bleue, avec un pic d'absorption à 480 nm (*Figure 3*) (11). Après que ces cellules aient détecté une variation de l'intensité lumineuse, l'information est par la suite transmise via la voie rétino-hypothalamique (RHT) jusqu'aux cellules du noyau suprachiasmatique (SCN) situées dans le cerveau, ce qui entraîne une stimulation des neurones de la glande pinéale ou épiphyse qui, à son tour, va sécréter la mélatonine, une neurohormone qui facilite le sommeil. La synthèse de mélatonine augmente à mesure que l'obscurité progresse et elle atteint son pic maximal entre 2 et 4 heures du matin (12). En plus de ce système central de la régulation du sommeil, il existe une multitude d'horloges périphériques situées dans presque tous les tissus de l'organisme. On peut notamment les retrouver au niveau du cœur, des poumons ou encore de la peau et du système digestif.

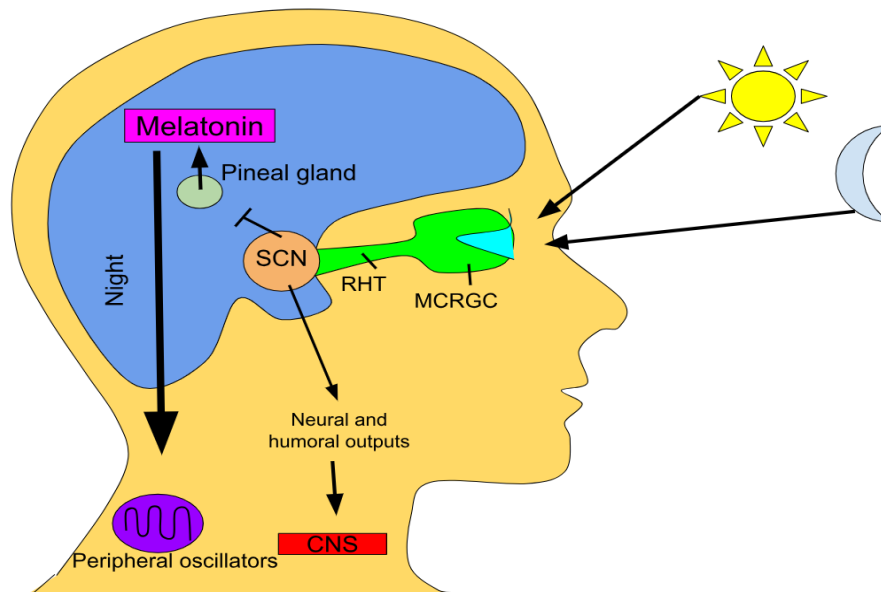


Figure 3 : Le rythme circadien (13)

Les effets de la lumière sur l'horloge biologique dépendent de l'heure d'exposition (matin, soir...), de l'intensité de la lumière, de la durée d'exposition mais aussi de la longueur d'onde (14). En l'absence d'informations provenant des facteurs externes ou synchronisateurs, le noyau suprachiasmatique délivre, de façon répétitive, des informations selon un programme préétabli sur 25,20 heures. Il existe trois marqueurs du rythme circadien, ce sont la mélatonine, la température corporelle et la sécrétion de cortisol. La production de cortisol est un marqueur relativement nouveau. Sa production augmente durant la nuit et elle atteint son pic maximal au réveil, puis elle diminue au cours de la journée pour atteindre son pic minimal peu après le coucher. Cependant, son utilisation est limitée du fait de l'impact du stress sur celui-ci.

En effet, lors d'un stress important, la production de cortisol va augmenter de manière significative.

La température corporelle diminue durant le sommeil et augmente pendant la phase d'éveil. En l'absence de repères lumineux, ce système se désynchronise en perturbant à la fois la régulation de la température corporelle et le rythme circadien.

La mélatonine est une hormone qui est produite naturellement chez l'être humain en réponse au fonctionnement de l'horloge biologique. Elle agit sur des récepteurs présents dans tout l'organisme. Sa production diminue avec le temps, tout comme son impact sur le sommeil. Le rôle de la mélatonine est détaillé paragraphe II.3.

Dans la régulation du cycle du sommeil, il a été identifié une quinzaine de gènes dits « gènes de l'horloge » (CLOCK, Per ...), dont l'activité est modulée par la transmission d'informations provenant des cellules rétinienne ou encore de la mélatonine (15). On retrouve ces gènes au niveau du noyau suprachiasmatique. Ils permettent la transmission d'informations aux horloges dites secondaires. Ils sont ainsi responsables d'un raccourcissement ou d'un allongement du rythme circadien. Ils peuvent exercer un rétrocontrôle négatif sur eux-mêmes, c'est-à-dire que, lorsque cela est nécessaire, ils inhibent leur propre expression.

Le rythme circadien peut être influencé par de nombreux facteurs tels que la mélatonine, dont la synthèse diminue avec l'âge du fait de la calcification de la glande pinéale, la lumière, dont l'intensité varie entre la journée et la nuit, et l'activité physique qui, pratiquée le soir, peut retarder le rythme circadien, l'horaire et la composition des repas, ainsi que la température corporelle qui doit être plus basse la nuit et dont la variation peut être responsable d'un dérèglement du cycle.

Durant la période d'éveil, il y a une sécrétion importante de sérotonine, un neurotransmetteur utilisé par le système nerveux pour transmettre des messages. Elle est libérée en réponse à l'activation du noyau raphé, situé dans le tronc cérébral (12). En fin de journée, la quantité de sérotonine accumulée entraîne l'activation du noyau préoptique ventrolatéral (POVL) de l'hypothalamus. Cette activation va permettre la mise en jeu d'une voie gabaergique responsable de l'inhibition des systèmes d'éveil aminergiques (dopamine, noradrénaline), ainsi que de l'inhibition de l'activité des cellules pyramidales corticales, ce qui conduit à l'apparition du sommeil lent.

Le sommeil paradoxal implique deux grands réseaux de neurones (12).

- Les neurones SP-on (SP signifie sommeil paradoxal) ou réseau exécutif, responsables du déroulement du sommeil paradoxal, sont des neurones cholinergiques situés dans la formation réticulée et les neurones du locus coeruleus. Ils sont actifs uniquement durant le sommeil paradoxal.

- Les neurones SP-off ou réseau permissif contrôlent le réseau exécutif. Ce sont des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. Ils sont situés dans le locus coeruleus et les noyaux du raphé. Ils sont actifs durant l'éveil afin d'éviter la survenue du sommeil paradoxal pendant celui-ci.

Lorsque débute le sommeil paradoxal, les neurones SP-off cessent leur activité. Il en résulte la levée de l'inhibition des neurones SP-on. Ceux-ci peuvent alors stimuler l'activité corticale responsable des rêves ou inhiber le tonus musculaire et ils sont à l'origine des mouvements REM.

En plus du rythme circadien, le sommeil est régulé par les processus homéostatiques (physiologiques). On parle aussi de pression homéostatique au sommeil de notre organisme. Cette pression augmente au cours de l'éveil et diminue durant la nuit, reflétant l'accumulation du besoin de sommeil. C'est un processus diffus, sans région spécifique qui contrôle son fonctionnement. Selon l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition (IEDM) << *l'accumulation ou la déplétion d'une ou plusieurs molécules dans les cellules pourraient être à l'origine de l'accumulation du besoin de sommeil* >> (16). Les molécules concernées sont notamment les interleukines, ce sont des molécules impliquées dans le fonctionnement du système immunitaire, ainsi que l'hormone de croissance. Enfin, la molécule qui est la plus documentée est l'adénosine, un nucléoside impliqué dans le transfert d'énergie. Dans le prosencéphale, l'adénosine augmente pendant l'éveil et l'accumulation de celle-ci, dans cette zone, peut entraîner le sommeil. En effet, l'adénosine active les neurones qui favorisent le sommeil dans le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus. L'interaction entre les deux systèmes de régulation (circadien et homéostatique) est complexe et mal comprise. Certains prétendent qu'ils fonctionnent de façon indépendante et que leurs effets sont additifs (*Figure 4*).

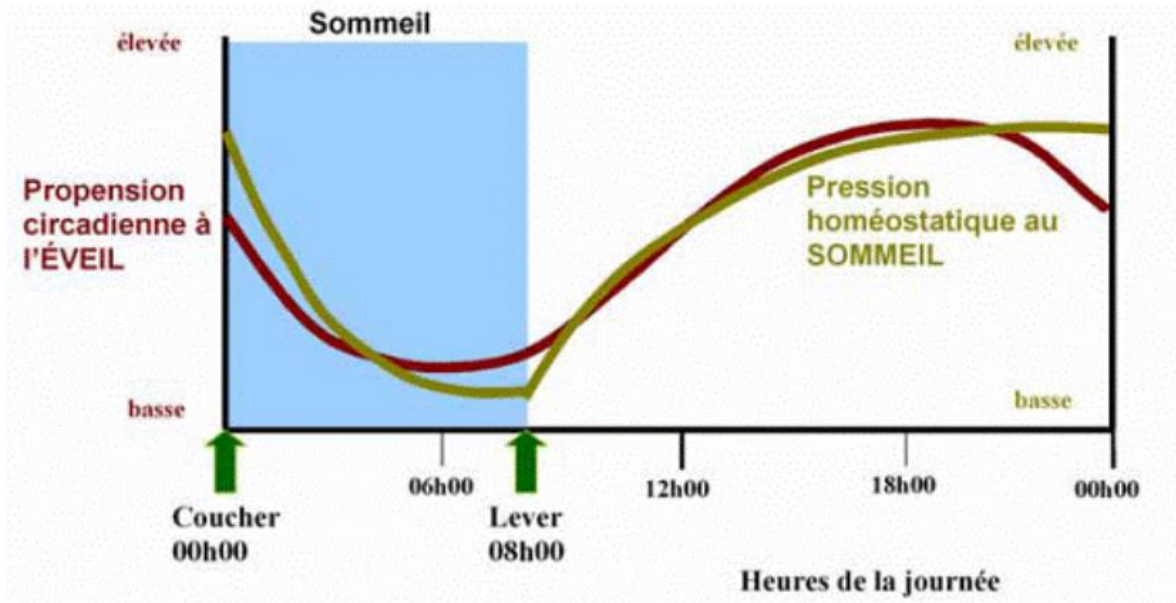


Figure 4 : Interaction entre le rythme circadien et le processus homéostatique (17)

I.1.3. Les différents types d'insomnie

Les dyssomnies forment un ensemble de troubles du sommeil caractérisés par une altération de la quantité et/ou de la qualité du sommeil. Il en existe trois types : d'une part, les carences en sommeil, on parle alors d'insomnies, d'autre part, l'excès de sommeil, ce sont les hypersomnies, et enfin les troubles du rythme circadien (retard de phase, avance de phase, décalage horaire, etc.).

Il existe deux principaux types d'insomnie : l'insomnie occasionnelle et l'insomnie chronique. L'insomnie occasionnelle ou transitoire survient généralement à la suite d'un événement tel qu'un décès, une période de stress, une atteinte physique (douleur, infection) ou encore le décalage horaire elle dure quelques jours (6). L'insomnie est qualifiée de chronique lorsqu'elle se manifeste au moins trois fois par semaine pendant plus de trois mois. De nombreux autres types d'insomnie peuvent être identifiés. Une insomnie occasionnelle peut évoluer vers une insomnie chronique.

L'insomnie d'initiation ou de conciliation désigne les difficultés qu'une personne éprouve à trouver le sommeil lorsqu'elle se couche. C'est l'une des plus fréquentes.

L'insomnie de maintien ou insomnie fragmentée correspond à la difficulté à rester endormi tout au long de la nuit. La personne est capable de s'endormir mais elle souffre de réveils nocturnes fréquents.

Le syndrome de retard de phase correspond à un retard de l'apparition du sommeil avec une incapacité à s'endormir et des difficultés à se réveiller à un horaire précis (18). C'est un trouble du rythme circadien.

Le syndrome d'avance de phase correspond à une apparition précoce du sommeil, avec des difficultés à rester éveillé et un réveil matinal précoce. C'est également un trouble du rythme circadien.

L'insomnie tardive ou précoce se produit lorsque la personne est capable de s'endormir, ne se réveille pas pendant la nuit, mais ne dort pas le nombre d'heures dont elle a besoin. Autrement dit, quel que soit l'horaire du coucher, elle se réveillera tôt sans pouvoir se rendormir.

On parle d'insomnie primaire ou sans comorbidité lorsqu'aucune cause n'a été identifiée. On parle d'insomnie secondaire lorsqu'il y a une comorbidité ou une cause identifiée (mauvaise hygiène du sommeil, dépression, schizophrénie, douleur persistante, ...).

L'insomnie persistante primaire est la plus fréquente des insomnies chroniques. Le patient a l'impression de ne pas dormir du tout. Cependant, il souffre simplement d'un sommeil de mauvaise qualité et de difficultés d'endormissement.

On peut aussi trouver des troubles du sommeil qui peuvent impliquer une insomnie.

La narcolepsie ou maladie de Gélineau est une maladie neurologique chronique rare et grave. Cette maladie touche plus les hommes que les femmes et elle est caractérisée par des accès de sommeil irréversible diurne (durant la journée) ou une hypersomnie, quelle que soit l'activité en cours (12). Cette pathologie est associée à une insomnie fragmentée la nuit, une perte soudaine du tonus musculaire ou cataplexie, parfois des hallucinations auditives, visuelles ou sensorielles, ou encore des paralysies du sommeil, c'est-à-dire que le patient est conscient mais il ne peut pas bouger. La narcolepsie est causée par un déficit en hypocretine ou orexine (molécule impliquée dans l'état d'éveil) en raison de la destruction des neurones de l'hypothalamus responsables de leur synthèse. On suspecte que cette maladie soit potentiellement héréditaire du fait de la présence de plusieurs cas dans une même famille, mais sans preuve distincte. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif. Cependant, il est généralement prescrit, en première intention, des médicaments dits éveillants afin de limiter les symptômes.

L'apnée du sommeil ou syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) est une maladie chronique des voies respiratoires (12). Elle consiste en une obstruction du pharynx empêchant le passage de l'air, ce qui provoque un arrêt respiratoire à l'origine de micro-réveils fréquents ou d'une insomnie fragmentée. Ainsi, la personne a l'impression de ne pas avoir récupéré pendant la nuit et souffre d'une somnolence diurne importante. L'apnée du sommeil se manifeste par des ronflements importants et bruyants, des pauses respiratoires qui sont souvent constatées par l'entourage, une somnolence diurne, une fatigue importante et parfois des mouvements périodiques des membres inférieurs. C'est une maladie qui touche plus les hommes que les femmes. Sa gravité se mesure au nombre d'apnée/hypopnée par nuit (*Figure 5*). L'apnée est réellement considérée comme pathologique au-delà de 15 arrêts respiratoires par heure de sommeil. Cette pathologie est liée au surpoids et à l'hypertension artérielle. Son traitement repose sur l'utilisation d'une machine à ventilation nocturne en pression positive continue.

IAH (Index d'Apnées/Hypopnées)

IAH = 0-4	Normal
IAH = 5-14	SAS léger
IAH = 15-30	SAS modéré
IAH > 30	SAS sévère

Figure 5 : Sévérité du SAHOS selon le nombre d'apnées par heure durant le sommeil (19)

Le syndrome des jambes sans repos, ou maladie de Willis-Ekbom, ou également appelé impatiences, est une maladie neurologique chronique fréquente et invalidante (12). Cette maladie se caractérise par des mouvements incontrôlables des jambes, essentiellement la nuit et au repos, associés à des fourmillements, ainsi qu'à une sensation de décharge électrique dans les jambes et des contractions musculaires à l'origine d'une insomnie de conciliation. Cette maladie touche davantage les femmes que les hommes. Il semble que deux éléments jouent un rôle important dans cette pathologie : d'une part, une carence martiale ou insuffisance en fer et d'autre part, un déficit en dopamine (un neurotransmetteur). Ainsi, le traitement de ce syndrome dépend de la cause qui en est à l'origine puis, selon l'identification de cette cause, de la supplémentation en fer mais aussi l'administration d'agonistes dopaminergiques ou encore de la prise de médicaments sédatifs.

Les parasomnies englobent les comportements anormaux durant le sommeil, parmi lesquels on retrouve notamment le somnambulisme (20). Les personnes souffrant de somnambulisme peuvent, durant leur sommeil, marcher, parler et effectuer des tâches sans en avoir conscience. Ce trouble touche davantage les enfants que les adultes. Une mauvaise qualité du sommeil peut aggraver ce genre de trouble. Cette pathologie présente un danger. Car la personne souffrant de somnambulisme peut se blesser ou blesser quelqu'un de manière non-intentionnelle. Il existe de nombreuses causes qui peuvent en être à l'origine, on retrouve notamment le facteur héréditaire, l'âge, le stress ou encore la consommation excessive d'alcool.

Le syndrome du rythme différent de 24 heures, cette pathologie touche principalement les non-voyants. Cependant, de rares cas chez des personnes voyantes ont également été diagnostiqués (21). Ce syndrome se caractérise par une absence de synchronisation sur une journée de 24 heures, ce qui a pour conséquence l'apparition d'une insomnie et une somnolence diurne excessive. Ce syndrome se manifeste par un retard progressif de l'endormissement d'un jour à l'autre. Ce décalage correspond au fait que l'horloge biologique s'étend sur plus de 24 heures, soit environ 24,2 heures, en raison de l'absence de repères temporels et environnementaux (jour/nuit). Cela impacte aussi la production de mélatonine et la régulation de la température corporelle.

La classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3) regroupe tous les troubles du sommeil en six grandes catégories (22):

- Les insomnies (transitoires, chroniques, d'initiation, de maintien),
- Les troubles respiratoires (SAHOS),
- L'hypersomnolence d'origine centrale (narcolepsie),
- Les troubles du rythme circadien (retard ou avance de phase),
- Les parasomnies (sommambulisme),
- Les mouvements anormaux liés au sommeil (syndrome des jambes sans repos).

I.2. Le diagnostic de l'insomnie

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient. En effet, lors d'un entretien, le patient doit faire part de ses difficultés à s'endormir et/ou à rester endormi ainsi que de réveils trop précoces (Tableau 1). Il doit également mentionner la présence de symptômes diurnes tels que la fatigue, la sensation de ne pas avoir récupéré, des difficultés de concentration et de mémoire, la somnolence, l'irritabilité ou encore des céphalées (23). Les antécédents du patient ainsi que son profil psychologique doivent être examinés afin d'écartier une pathologie évidente pouvant être à l'origine de l'insomnie, comme l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos, par exemple. L'insomnie fait partie des critères diagnostiques de plusieurs maladies psychiatriques telles que la dépression et la schizophrénie. Les habitudes de vie (heure du coucher, utilisation des écrans, pratique sportive) doivent aussi être mentionnées car ce sont les piliers d'un bon sommeil. La prise de substances telles que de la drogue ou les boissons excitantes/stimulantes, ses horaires de travail, la fréquence de ses insomnies et ses traitements médicamenteux sont également à considérer. Il est recommandé au patient d'utiliser un agenda du sommeil afin de rapporter, chaque jour, les horaires de coucher, la qualité du sommeil, les problèmes d'endormissement ou encore le retentissement diurne (*Figure 6*). L'agenda du sommeil est utile dans l'instauration et le suivi d'un traitement.

Aux Etats-Unis, le DMS-5 (diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5^e édition) est le manuel utilisé par les professionnels de santé pour diagnostiquer les troubles mentaux (dépression, insomnie, schizophrénie). Pour chaque trouble psychologique, il fournit une classification et une liste de critères diagnostiques.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des signes cliniques de l'insomnie

Signes cliniques nocturne	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés d'endormissement • Difficultés à maintenir le sommeil • Réveil plus précoce que ce que l'on souhaite
Signes cliniques diurne	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence diurne • Irritabilité • Anxiété • Dépression • Être fatigué après avoir dormi • Maux de tête • Difficultés de concentration • Erreurs de coordination • Troubles digestifs

I.3. Epidémiologie

L'insomnie chronique touche un français sur cinq, soit 20 % de la population française, ce qui concerne 12 millions de français, et plus encore pour l'insomnie occasionnelle. L'insomnie chronique touche davantage les femmes que les hommes, mais les hommes ont un sommeil de moins bonne qualité. L'insomnie augmente avec l'âge, ce sont les personnes de plus de 55 ans qui sont le plus touchées (6). 73 % des Français déclarent se réveiller au moins une fois par nuit. 5 % souffrent du syndrome des jambes sans repos et 4 % d'apnée du sommeil. Cela montre à quel point les troubles du sommeil sont fréquents. Par ailleurs, 25 % des 25-34 ans reconnaissent somnoler pendant la journée. Quatre Français sur dix utilisent un écran le soir dans leur lit. Ce sont surtout les 18-34 ans qui sont touchés par ce comportement inadéquat et qui ont davantage une mauvaise hygiène du sommeil. Les adolescents souffrent de plus en plus d'insomnie. Le risque de développer une dépression est quatre fois plus élevé chez les sujets insomniaques. Les difficultés d'endormissement sont plus fréquentes chez les enfants et les jeunes adultes, tandis que les problèmes de maintien du sommeil touchent

davantage les adultes d'âge mûr et les personnes âgées. Le syndrome de retard de phase touche davantage les adolescents, a contrario le syndrome d'avance de phase touche plus les personnes âgées. Un rythme différent de 24 heures est présent chez 50 % des non-voyants.

L'insomnie concerne 30 à 40 % des personnes souffrant de troubles psychiatriques (25). La France détient le record mondial de la consommation d'hypnotiques. En effet, 9,4 % de la population française consomme des hypnotiques, contre 5 % au Québec. La consommation augmente avec l'âge : 3,2 % chez les moins de 44 ans, 13 % chez les 45-64 ans et 22 % chez les plus de 64 ans. 1,5 % de la population générale consomme quotidiennement des hypnotiques contre 27 % qui en consomme occasionnellement. Pourtant, il semble qu'un grand nombre de sujets insomniaques n'en informent jamais leur médecin. Les prescriptions d'hypnotiques ne doivent pas dépasser 4 semaines. Cependant, moins de 10 % des prescriptions de benzodiazépines respectent cette durée. Généralement, le traitement par benzodiazépines est maintenu pendant un à cinq ans dans 35 % des cas. La France est l'un des plus grands consommateurs de benzodiazépines avec 13 % de sa population totale exposée. Le nombre de prescriptions de molécules de cette classe a augmenté de 67 % entre 1990 et 2013. En 1970, le diazépam est devenu le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis. On peut dire que ces chiffres montrent l'importance du sommeil pour la population.

Selon une étude datant de l'année 1990, lors de la consultation obligatoire des enfants de six ans auprès des médecins scolaires du Bas-Rhin, il a été observé que sur 11 274 enfants, 1 % étaient considérés comme insomniaques par leurs parents (26).

Par ailleurs, les étudiants, par leur âge et leur situation de transition vers la vie professionnelle, sont aussi très impactés par les troubles du sommeil. En effet, comme le montre une étude menée en 2004 sur 4000 étudiants d'universités différentes, 14 % d'entre eux ont déclaré avoir des problèmes pour s'endormir et le sentiment de se réveiller trop tôt.

Au cours de la vie, la durée du sommeil évolue de façon importante. Ainsi, les nourrissons dorment beaucoup plus que les adultes et encore plus que les personnes âgées (*Figure 7*). Dans la structure du sommeil, c'est la durée du sommeil paradoxal qui va diminuer de manière significative, tandis que la durée du sommeil lent ne varie quasiment pas.

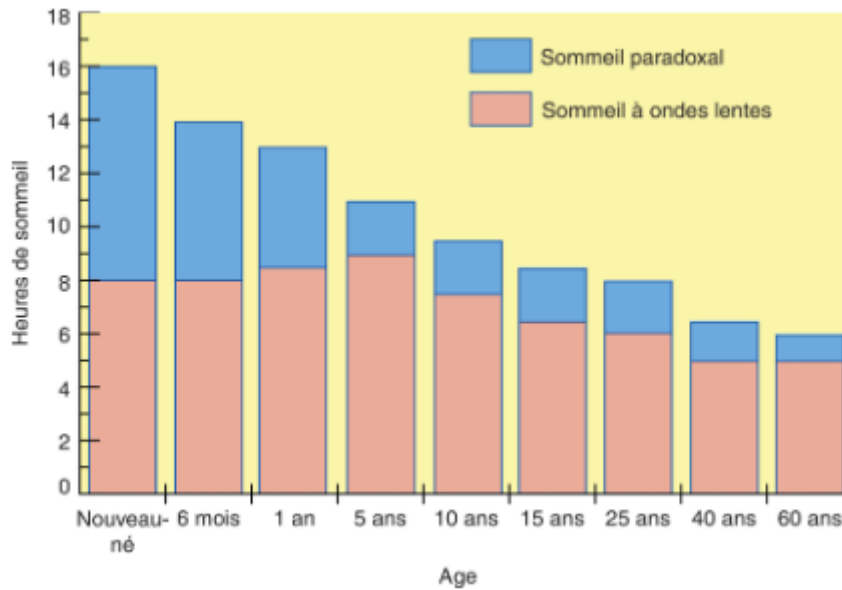


Figure 7 : Evolution du sommeil selon l'âge (12)

I.4. Etiologie

Un certain nombre de facteurs ont un impact significatif sur l'endormissement en favorisant l'éveil et donc en rendant l'endormissement ou encore le maintien du sommeil difficile, ce qui favorise l'apparition d'une insomnie. Ainsi, on trouve différentes catégories de facteurs qui influencent le sommeil.

L'environnement, affecte de manière significative le sommeil. D'une part, si l'environnement est bruyant, la personne va avoir du mal à s'endormir et à rester endormie (12). D'autre part, si la température de la chambre est trop élevée ou trop basse, cela peut perturber le sommeil. C'est pourquoi, il existe une température idéale recommandée qui est 19°C. Dans l'environnement, la présence d'appareils électroniques et de lumières exerce également une influence sur le sommeil, tout comme la présence de nuisibles tels que les moustiques ou les punaises de lit. L'utilisation d'un lit adapté favorise le confort du sommeil. L'environnement est donc important pour le déroulement d'un sommeil de qualité.

L'hygiène de vie : nos habitudes de vie se répercutent de manière significative sur notre sommeil. Effectivement, prendre un repas copieux le soir peut entraîner des difficultés d'endormissement en raison de la sensation de lourdeur d'estomac ou encore de la survenue de reflux gastro-œsophagien important (27). La pratique du sport à une heure tardive va entraîner un décalage du rythme circadien et donc provoquer une insomnie de conciliation. Il est recommandé de laisser un délai de 4 heures entre la pratique d'une activité sportive et l'heure du coucher. Les écrans sont également responsables d'un décalage du rythme circadien du fait de la lumière qu'ils émettent. Il est donc conseillé d'éviter les écrans, au moins

une heure avant le coucher, qu'il s'agisse de la tablette, l'ordinateur, la télévision, le smartphone ou les consoles de jeux vidéo. Enfin, les horaires de coucher ont un impact considérable sur le sommeil. Si l'on se couche tard mais que l'on doit se réveiller tôt pour travailler ou aller à l'école, alors le sommeil sera incomplet, entraînant des retentissements diurnes avec une somnolence importante. C'est pour cela qu'il existe des recommandations d'horaires de coucher et de durée de sommeil selon l'âge, que ce soit pour un enfant, un adolescent, un adulte ou encore une personne de plus de 65 ans. Il convient d'adopter un horaire de coucher régulier et adapté à son âge ainsi qu'à son heure de réveil (*Figure 8*). De ce fait, tous nos actes de la journée influencent notre sommeil le soir.

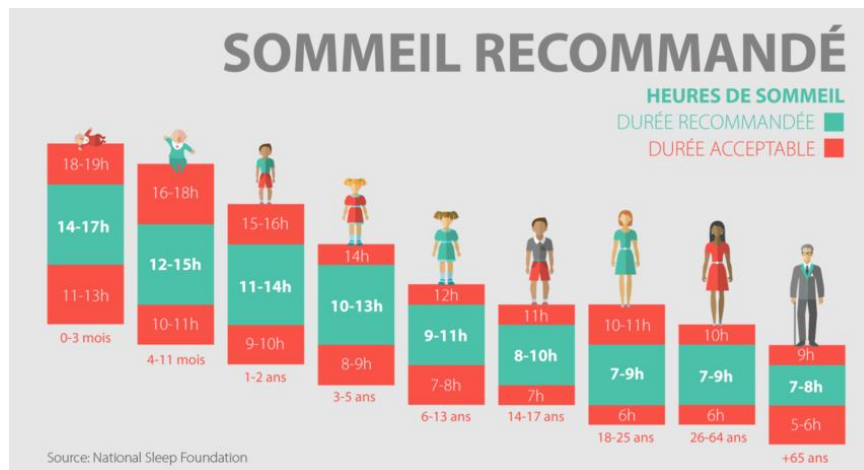


Figure 8 : Temps de sommeil recommandé selon l'âge (28)

Le décalage horaire se produit lorsqu'on traverse un fuseau horaire, c'est-à-dire lorsqu'on traverse une zone de la terre comportant un horaire standard (27). Notre planète est divisée en 24 fuseaux horaires séparés par la longitude (*Figure 9*). Égale, en partant du méridien de Greenwich, qui sert de référence internationale de longitude, sa longitude est égale à 0°, si l'on se dirige vers les Etats-Unis (vers la gauche de la carte), on perd des heures par rapport à la zone horaire standard du méridien. A l'inverse, en allant vers la droite de la carte, on gagne des heures. En effet, lorsqu'il est 10 heures en France, il est 17 heures en Corée du sud. Notre corps a du mal à s'adapter au nouvel horaire en raison de la désynchronisation du rythme circadien, ce qui entraîne non seulement de l'insomnie, mais aussi de la fatigue et une somnolence diurne. L'apparition de l'insomnie et/ou de la somnolence commence généralement après un vol transméridien de plus de deux fuseaux horaires.

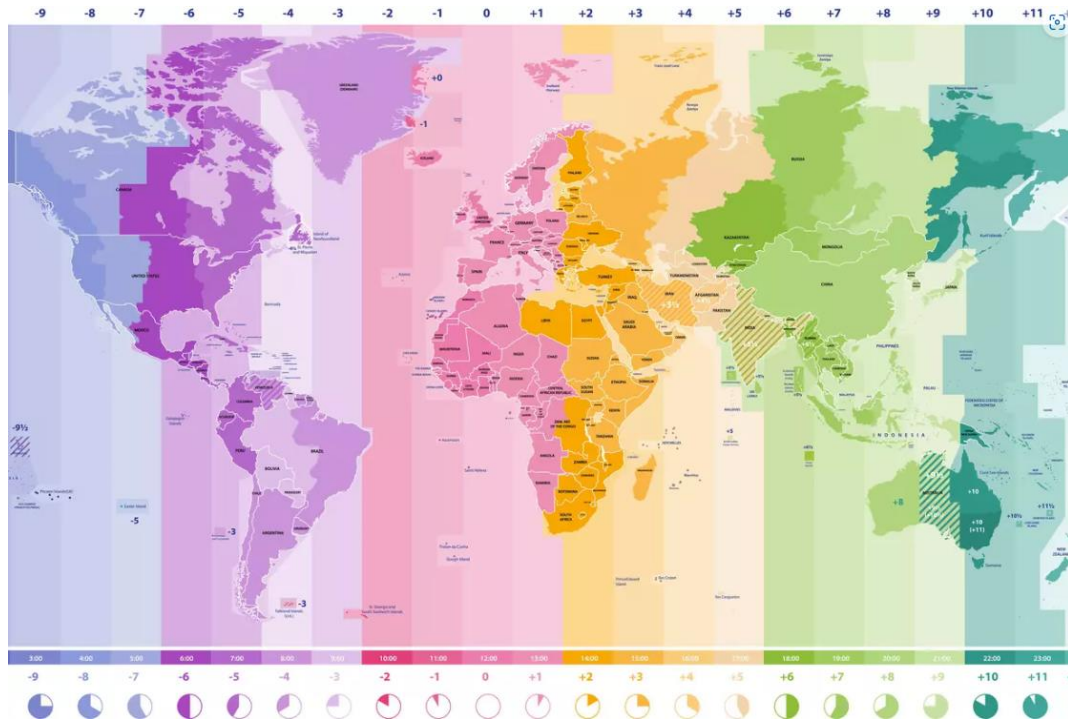


Figure 9 : Carte de la Terre et de ses fuseaux horaires (29)

La consommation de certaines substances, telles que le café, qui contient de la caféine, le thé, qui contient de la théine, la nicotine que l'on retrouve dans les cigarettes, les boissons énergisantes, les amphétamines ou encore la cocaïne, mais aussi certains traitements médicamenteux, comme les corticoïdes et les psychostimulants, dont l'usage peut être détourné, peut affecter le sommeil (27). Ces molécules sont des substances stimulantes qui vont donc favoriser l'état d'éveil au détriment du sommeil. La consommation d'alcool et de cannabis a également un impact significatif sur la qualité du sommeil. Il est recommandé d'éviter les substances stimulantes après 16 heures.

Le stress est la réaction physique et psychologique de notre organisme face à une situation particulière, inhabituelle voir dangereuse. C'est une réaction naturelle si celle-ci n'est pas excessive (27). Le stress devient pathologique lorsqu'il est chronique. Il peut se manifester par l'apparition de troubles digestifs (diarrhée, nausées, maux de ventre), de palpitations et par une perturbation de la qualité du sommeil. Il peut être à l'origine d'insomnie d'initiation et d'insomnie fragmentée car il met le corps en état d'alerte. Tout le monde peut être touché par le stress, mais à des intensités différentes. Le traitement du stress repose sur des méthodes de relaxation et la prise d'anxiolytiques.

Le travail de nuit ou posté est à l'origine d'insomnie et de somnolence diurne importante (30). Le travail de nuit entraîne une réduction du temps de sommeil de 1 à 4 heures. En France, un salarié sur quatre travaille de nuit ou en horaires décalés, ce qui représentait 3,5 millions de personnes en 2011. Ce type d'horaires perturbe tout le rythme biologique. Chez ces personnes, l'organisme fonctionne en état de stress, ce qui a pour conséquences l'apparition de troubles digestifs, une prise de poids, un risque d'hypertension et de troubles du rythme cardiaque. Les femmes ont plus de difficultés à tolérer ce type de rythme. Ce sont les personnes qui dorment habituellement peu pendant la nuit qui tolèrent le mieux ce rythme de travail.

De nombreuses pathologies sont à l'origine de troubles du sommeil. Comme nous l'avons vu précédemment, on retrouve notamment l'apnée du sommeil (SAHOS) et le syndrome des jambes sans repos, mais on peut également identifier diverses autres pathologies.

- La dépression, maladie psychologique. Elle se caractérise par une perturbation de l'humeur qui se manifeste notamment par une grande tristesse, une perte de motivation et des envies suicidaires (31). C'est une pathologie très fréquente, pouvant être la conséquence de nombreux événements tels que la perte d'un proche, d'un emploi, ou d'une séparation. C'est une pathologie qui ne doit pas être prise à la légère. La dépression est souvent comparée à un cercle vicieux : plus une personne se sent déprimée et plus elle aura des troubles du sommeil. De même, plus une personne souffre de troubles du sommeil, plus cela aggravera sa dépression.
- Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont des comportements répétitifs, irrationnels mais irrépessibles, qui touchent le plus souvent les jeunes (32). Cela peut parfois être très handicapant au quotidien. La prise en charge repose sur l'association d'un traitement médicamenteux avec une psychothérapie.
- La schizophrénie est une maladie mentale qui affecte la perception de la vérité et des émotions, entraînant une modification du comportement (33). Cette pathologie peut être à l'origine d'hallucination ou encore d'agressivité et d'agitation qui entraînent des difficultés d'endormissement. Elle se traduit par une altération de la pensée et des relations avec le monde extérieur. Son traitement s'appuie sur la prise d'antipsychotiques ainsi qu'un suivi psychologique.
- Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer est liée à la dégénérescence de neurones, provoquée par l'accumulation de protéines Tau anormales et la formation de plaques β -amyloïdes (12). La personne souffrant de cette pathologie présente une perte de mémoire qui peut s'avérer importante et qui est souvent associée à une forte agressivité et à une dépression.
- Les troubles autistiques sont des troubles du neurodéveloppement, ayant pour conséquences des difficultés de communication, des difficultés à s'adapter aux changements et à être autonome ainsi que des comportements répétitifs et parfois agressifs (34). 80 % des enfants atteints d'autisme souffrent de troubles du sommeil.

- La bipolarité est un dérèglement de l'humeur avec une alternance d'état d'exaltation et de dépression. Il arrive parfois qu'une personne bipolaire ne dorme pas pendant plusieurs jours. Le traitement des troubles bipolaires repose sur la prise de médicaments appelés normothymiques, qui régulent l'humeur.
- Le surpoids fait aussi partie des facteurs importants qui impactent le sommeil. En effet, le surpoids a des conséquences sur la qualité du sommeil et sur la capacité de récupération. En plus de cela, le surpoids augmente la fréquence des ronflements.
- Une toux incessante lorsqu'on souhaite s'endormir est très gênante, d'une part parce qu'elle rend l'endormissement plus difficile, et d'autre part car elle est responsable d'une mauvaise qualité du sommeil et donc d'une mauvaise récupération.
- Les reflux gastro-œsophagiens, c'est lorsqu'une partie du liquide gastrique remonte au niveau de l'œsophage. Ils sont responsables d'une gêne importante ainsi que d'une insomnie de conciliation. Ils surviennent généralement après un repas copieux ou riche en graisses.
- Les douleurs chroniques sont à l'origine d'insomnie de conciliation et d'insomnie de maintien. Elles sont traitées par des antalgiques de différents paliers, adaptés à la sévérité de la situation.

II. Les traitements de l'insomnie

Le traitement de l'insomnie est multiple. Tout d'abord, il faut identifier et agir sur la cause si cette insomnie est due à une autre pathologie (douleur sévère, dépression, SAHOS, bipolarité, syndrome des jambes sans repos, etc.). Il existe de nombreux traitements médicamenteux, mais aussi des traitements non-médicamenteux, tels que la phytothérapie (traitement et prévention des maladies par l'utilisation des plantes) et la thérapie cognitivo-comportementale, qui est basée sur la communication et le comportement. On peut également traiter l'insomnie avec la mélatonine ou hormone du sommeil, les benzodiazépines ou encore les antihistaminiques. Pour agir sur la qualité du sommeil, il est, dans un premier temps, primordial d'avoir une hygiène de vie adéquate. La qualification d'hypnotique concerne toutes les substances capables d'induire ou de maintenir le sommeil par le biais d'une action dépressive sur le système nerveux central. Les hypnotiques ne doivent être ni surutilisés ni diabolisés. La stratégie de prise en charge de l'insomnie repose aussi sur l'évaluation périodique des effets du traitement et sur un soutien psychologique. Afin de choisir le traitement le plus adapté pour le/la patient/e. Le prescripteur doit s'appuyer sur le profil du patient (est-ce que le patient rencontre plutôt des difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil ?), le délai d'action du traitement, le risque d'interactions avec les autres traitements du patient et son état physiologique.

En résumé, la stratégie thérapeutique de l'insomnie commence, en premier lieu, par la détermination du type d'insomnie dont souffre le patient (occasionnelle, chronique, d'endormissement, de maintien). Ensuite, il faut déterminer la cause s'il y en a une et la traiter si c'est possible (dépression, anxiété). Avant tout traitement pharmacologique, il faut rappeler les mesures d'hygiène du sommeil. Si le patient souffre d'une insomnie occasionnelle avec des signes diurnes importants, le traitement pharmacologique va reposer sur un hypnotique de courte durée, dont le choix (benzodiazépine, antihistaminique, phytothérapie) va dépendre de l'état physiologique du patient, de son âge, des éventuelles contre-indications puis, l'état du patient sera réévalué 2 à 4 semaines après (annexe 2). Dans le cas de l'insomnie chronique, si le patient présente des troubles associés (dépression, douleur), il sera orienté vers un centre du sommeil. Si ce n'est pas le cas, il est recommandé de privilégier la thérapie cognitivo-comportementale dans un premier temps, associée ou non à un hypnotique de courte durée. S'il n'y a pas d'amélioration du sommeil lors de la réévaluation par le prescripteur, celui-ci peut alors changer d'hypnotique ou encore orienter le patient vers un centre du sommeil.

Un centre du sommeil est un établissement spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des troubles du sommeil. Il regroupe plusieurs disciplines telles que la pneumologie, la psychiatrie, la neurologie ou encore la sophrologie. Dans ces centres, les professionnels utilisent la polysomnographie pour suivre le déroulement du sommeil. L'accessibilité au centre repose sur l'orientation par le biais d'un médecin ou d'un neurologue et par la prise d'un rendez-vous.

II.1. Les médicaments à base de plantes ou phytothérapie

L'utilisation de la phytothérapie remonte à des millénaires. Dans l'Égypte antique, on utilisait déjà la camomille et la valériane pour induire le sommeil. L'usage de la phytothérapie est de plus en plus répandu chez les patients, ils sont davantage à la recherche de produits naturels. Cependant, l'usage des plantes seules ou en association n'est pas anodin. Effectivement, il faut prendre en compte certaines précautions et faire attention à la survenue d'effets indésirables qui peuvent parfois être potentiellement graves. Nous allons donc voir par la suite quelques plantes utilisées dans la prise en charge de l'insomnie (*Figure 11*) (35). Il est important de retenir que, de manière générale, l'usage des plantes n'est pas recommandé chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants (l'âge limite varie selon la plante concernée) du fait de l'absence d'études cliniques pour ces populations. Cependant, la phytothérapie représente une alternative intéressante aux traitements pharmacologiques.

La valériane officinale (*Valeriana officinalis*), famille des Caprifoliacées (anciennement Valérianacées) (35). C'est une plante herbacée qui possède des feuilles opposées pennatiséquées (36). Ses fleurs blanches-rosées sont regroupées en ombelles (*Figure 10*), et elles émettent une odeur caractéristique nauséabonde. On nomme drogue la partie de la plante qui est utilisée en thérapeutique. En l'occurrence pour la valériane, il s'agit de sa racine. Cette drogue contient ce qu'on nomme le principe actif (PA), qui est responsable des propriétés de la plante. Dans ce cas-là, c'est l'acide valérenique qui est à l'origine des propriétés sédatives et anticonvulsivantes de la plante. La drogue est aussi constituée de valépotriates. La valériane possède une monographie HMPC (37) (Committee on Herbal Medicinal Products ou comité des médicaments à base de plantes), cela signifie qu'elle a un usage bien établi. Elle peut être indiquée en cas de stress léger ou encore pour favoriser le sommeil. On peut l'utiliser en gélules, en tisanes, en huile essentielle, sous forme de poudre (préparation sèche obtenue par broyage de la drogue), d'extrait sec (préparation obtenue par évaporation totale d'un solvant en présence de la drogue), d'extrait liquide (préparation liquide dont une partie du volume est la drogue) ou encore sous forme de teinture (extrait liquide dont le volume/masse est égal à 10/1, c'est-à-dire que pour obtenir 10 g de teinture il faut 1 g de drogue). On retrouve par exemple la valériane seule dans la spécialité Sedinax® sous forme d'extrait sec dont la posologie ne doit pas dépasser 3 comprimés par jour. La posologie peut aller jusqu'à 3 g par jour sous forme de tisane, la prise dans le cadre de l'insomnie ce fait 30 minutes avant le coucher. Il est possible de retrouver le détail des posologies pour les différentes formes disponibles dans la monographie HMPC de chaque plante lorsqu'elles ont un usage bien établi.

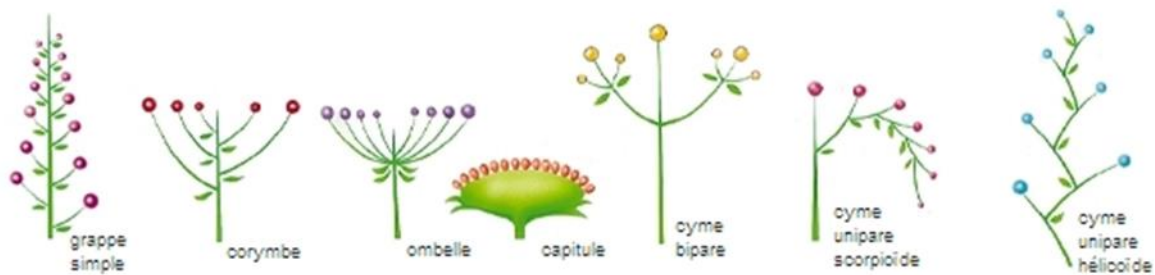


Figure 10 : Les différentes formes d'inflorescences (38)

L'aubépine (*Crataegus monogyna*), famille des Rosacées. C'est un arbuste épineux avec des feuilles divisées en 3 à 5 lobes, des fleurs blanches regroupées en corymbe (Figure 10) ainsi qu'un petit fruit rouge (36). La drogue de cette plante correspond à la sommité fleurie, c'est la partie aérienne de la plante qui englobe les feuilles, les fleurs et la tige. L'aubépine contient des proanthocyanidols et des flavonoïdes (hyperoside et rutoside) à l'origine de ses propriétés sédatives et cardiorégulatrices (elle est à la fois tonicardiaque et hypotensive). Cette plante possède une monographie HMPC (39) et elle est indiquée dans la prise en charge des troubles de l'endormissement ainsi que des troubles du rythme cardiaque. On peut l'utiliser en gélules et en tisane sous la forme de poudre, d'extrait sec, de teinture et d'extrait liquide. La posologie varie selon la forme de la préparation, sans dépasser 6 g par jour pour la tisane.

La passiflore (*Passiflora incarnata*), famille des Passifloracées. Cette plante possède des feuilles qui se divisent en 3 lobes, une fleur solitaire constituée de pétales blancs et d'une couronne de filaments mauves (36). La drogue de cette plante est sa partie aérienne et les principes actifs de cette plante sont la β -carboline et des flavonoïdes, qui sont responsables des propriétés sédatives et anxiolytiques (diminue l'anxiété). La passiflore possède une monographie HMPC (40). Son utilisation existe en tisanes et en gélules sous forme de poudre et d'extrait liquide. En effet on retrouve cette plante dans de nombreuses spécialités, notamment en association avec la valériane. Dans le cas des tisanes, sa posologie est de 1 à 2 g par prise jusqu'à 4 fois par jour cependant, cela dépend de l'indication recherchée.

Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*), famille des Papavéracées, est une plante vivace annuelle avec des fleurs solitaires à 4 pétales dont la couleur varie (jaune, rouge ou orange). La drogue de cette plante correspond à sa partie aérienne et ses principes actifs sont des alcaloïdes isoquinoléiques tels que la pavine. Cette plante possède des propriétés sédatives et anxiolytiques. On peut retrouver sa monographie HMPC (41). Le pavot de Californie est donc indiqué à la fois chez les personnes souffrant d'insomnie mais aussi en cas de stress. On peut utiliser le pavot de Californie principalement en gélules sous la forme de poudre. La posologie maximale est de 1,5 g par jour.

Le houblon (*Humulus lupulus*), famille des Cannabacées. C'est une plante herbacée grimpante, ses feuilles sont opposées et palmatilobées, les fleurs femelles sont regroupées en cônes et les fleurs mâles en grappes de cymes (*Figure 10*). La drogue de cette plante est l'inflorescence femelle, cela correspond au regroupement de fleurs sur un rameau. Ses principes actifs sont la lupulone et l'humulone. Cette plante est bien connue pour son rôle dans la fabrication de la bière, mais elle est aussi pourvue de propriétés sédatives et œstrogéniques. Elle possède une monographie HMPC (33). Le houblon est indiqué dans les troubles du sommeil et chez les femmes incommodées par les symptômes de la ménopause. On utilise cette plante en gélules et en tisanes, sous forme de poudre, d'extrait sec, d'extrait liquide ou encore de teinture. La posologie dépend de la forme de la préparation. Dans le cas de la poudre, elle est de 800 mg par jour maximum.

La mélisse (*Melissa officinalis*), famille des Lamiacées. C'est une plante vivace à feuilles ovales dentelées, ses fleurs blanches ont une corolle bilabée. La mélisse présente une odeur citronnée. En thérapeutique, on utilise ses feuilles qui contiennent des flavonoïdes et de l'acide rosmarinique à l'origine de ses propriétés sédatives et digestives. La mélisse possède une monographie HMPC (43). Cette plante est indiquée dans les troubles du sommeil, en cas de digestion difficile et de ballonnements. On l'utilise en gélules, en tisanes mais aussi sous forme d'huile essentielle et sous forme de poudre, d'extrait liquide et de teinture. Sa posologie est au maximum de 4,5 g, trois fois par jour, sous la forme de tisane mais cela dépend de l'indication recherchée.

Le mélilot (*Melilotus officinalis*), famille des Fabacées. Les feuilles de cette plante sont constituées de 3 folioles et ses fleurs jaunes sont agencées en grappes (*Figure 10*). En phytothérapie, on utilise sa sommité fleurie qui est riche en coumarine. Cette plante possède des propriétés sédatives mais aussi veinotoniques. Elle possède une monographie HMPC qui ne concerne pas ses propriétés sédatives (44). Le mélilot est indiqué dans les troubles de la circulation veineuse tels que les jambes lourdes ou la sensation d'inconfort. Mais on la retrouve aussi en cas d'inflammation de la peau et de troubles du sommeil. On peut utiliser cette plante sous forme de poudre, de tisane ou encore d'extrait liquide. Sa posologie dépend de la forme utilisée.



Figure 11 : Les principales plantes utilisées dans les troubles du sommeil (45)

Il est recommandé, dans le cadre de l'insomnie, de privilégier les infusions, les poudres de plantes cryobroyées et les extraits secs (46). Malheureusement, les teintures mères présentent un degré alcoolique élevé, elles ne sont donc pas recommandées dans la prise en charge de l'insomnie.

D'autre part, certaines plantes sont principalement utilisées sous forme d'huile essentielle. C'est l'aromathérapie ou la thérapie par les huiles essentielles. Les huiles essentielles sont des substances liquides volatiles et odorantes obtenues à partir des plantes par différentes méthodes d'extraction (entraînement à la vapeur d'eau, expression à froid ou encore par distillation sèche), ces huiles sont de manière générale disponibles en libre accès (47). Cependant, certaines huiles essentielles, du fait de leur importante toxicité, sont interdites à la vente publique. C'est le cas notamment des huiles essentielles qui contiennent de la thuyone, elles sont neurotoxiques comme l'huile essentielle d'absinthe ou de thuya, pouvant être à l'origine de convulsions, de nausées ou encore entraîner le décès de la personne.

Dans le cas des troubles du sommeil, les huiles essentielles que l'on trouve en libre accès :

- Le tilleul (*Tilia sylvestris*), famille des Malvacées (ou anciennement Tiliacées). C'est un arbre à feuilles cordiformes avec des fleurs regroupées en cymes bipares. La drogue de cette plante est son inflorescence. Elle contient notamment des flavonoïdes. Le tilleul ne possède pas de monographie HMP. Son huile essentielle est pourtant utilisée dans l'insomnie, dans les états de stress et parfois même dans la migraine.

- La verveine odorante (*Aloysia citriodora*), famille des Verbénacées. C'est un arbuste dont les fleurs sont rassemblées en épis blancs et les feuilles dégagent une légère odeur citronnée. En thérapeutique, on utilise en tant que drogue ses feuilles qui contiennent du citral. Cette plante ne possède pas de monographie. L'huile essentielle de cette plante est utilisée en cas de stress et de troubles du sommeil.
- L'oranger (*Citrus aurantium*), famille des Rutacées. C'est un arbre à fleurs blanches très odorantes. On utilise ses feuilles et ses fleurs qui contiennent des flavonoïdes. Cependant, l'oranger ne possède pas de monographie, mais cela n'empêche pas son utilisation dans l'induction du sommeil ainsi que comme anti-stress.
- La lavande (*Lavandula officinalis*), famille des Lamiacées. C'est un arbrisseau avec des fleurs mauves odorantes disposées en épis. On utilise comme drogue ses fleurs qui contiennent des flavonoïdes. Son huile essentielle est riche en linalol. La lavande possède une monographie HMPC (48). Elle a donc un usage bien établi dans la prise en charge de l'insomnie et des états de stress.

L'application des huiles essentielles peut se faire de diverses manières, notamment en roll-on (stick à bille), pure ou diluée à 50 % avec une huile végétale, on peut soit en appliquer sur le poignet et la sentir ou en déposer une ou deux gouttes sur l'oreiller que l'on retourne ensuite. Il est aussi possible d'associer deux huiles essentielles en même temps.

Les huiles essentielles comportent des actifs très puissants et très concentrés. Leur utilisation n'est donc pas sans risque, il faut donc suivre certaines précautions. De manière générale, leur usage est contre-indiqué chez la femme enceinte, les enfants (la limite d'âge varie selon la plante concernée) et chez les personnes souffrant d'épilepsie (maladie chronique qui touche le cerveau et se manifeste sous la forme de crises convulsives), car les huiles essentielles abaissent le seuil épiléptogène et donc favorisent la survenue des crises. Elles sont aussi contre-indiquées chez les personnes souffrant d'hypersensibilité au principe actif. Lors de l'usage des huiles essentielles, il est recommandé de les diluer avec une huile végétale afin de limiter les irritations. Ces huiles doivent être conservées à l'abri de la lumière et de la chaleur. Elles se conservent durant 12 mois au maximum dans un flacon en verre teinté. Il est recommandé de se laver les mains après en avoir fait usage et d'éviter leur application sur les muqueuses au risque d'entraîner une inflammation importante.

II.2. La thérapie cognitivo-comportementale

La majorité des insomnies sont liées à un aspect psychologique et comportemental, d'où l'importance d'identifier et de traiter la cause. Cependant, bien que son efficacité soit scientifiquement prouvée, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a un usage moins répandu que les médicaments qui restent beaucoup prescrits dans l'insomnie. Les débuts de la TCC remontent aux années 1950-1960 avec les psychologues Aaron Beck et Albert Ellis.

La TCC correspond au traitement de première intention dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie chronique chez l'adulte (49). Les TCC sont impliquées dans le traitement de nombreux troubles. On peut notamment les retrouver dans le cadre des troubles alimentaires tels que l'anorexie, la boulimie, la dysmorphophobie, mais aussi dans les troubles du sommeil (insomnie chronique), les dépendances (à l'alcool, au tabac et autres...), les troubles de l'humeur comme la dépression, l'anxiété, les phobies et les TOC (troubles obsessionnels compulsifs), que ce soit chez les personnes âgées ou chez les enfants. Cette thérapie peut être associée à un traitement médicamenteux. La TCC peut être mise en œuvre par un praticien en TCC, c'est-à-dire : une infirmière en santé mentale, un psychologue ou encore un psychiatre ayant suivi une formation adaptée. La TCC a pour but d'aider le patient à communiquer et à échanger autour de la thématique qui le concerne (ici l'insomnie). Le rôle du praticien est de lui apporter des solutions qui passent par plusieurs approches, d'une part, une approche comportementale qui consiste, pour le patient, à organiser son temps de sommeil, d'autre part, une approche éducative permettant ainsi au patient de prendre connaissance de l'impact de l'hygiène de vie sur le sommeil et de pouvoir s'adapter en conséquence. Il y a aussi une approche cognitive afin que le patient puisse exprimer son interprétation et sa vision de ses troubles du sommeil ainsi que les conséquences sur sa vie au quotidien (cela permet de remettre en question les pensées négatives). Enfin, ces approches peuvent être associées à des techniques de relaxation. Nos pensées influencent nos émotions, qui à leur tour vont impacter notre comportement, l'objectif est donc de penser différemment afin de mieux contrôler les conséquences sur nos émotions et notre comportement (*Figure 12*). La TCC ne consiste pas uniquement à de la pensée positive. Elle permet d'apprendre une façon de penser plus utile et contribue à prendre du recul par rapport à ses pensées. L'âge du patient semble cependant constituer un frein à son accessibilité et à son adhésion. En effet, il semble que l'efficacité soit plus modeste chez les sujets âgés.

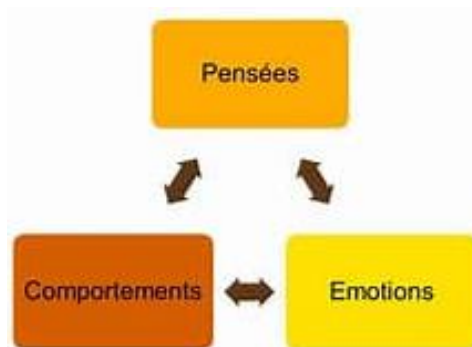


Figure 12 : Le cycle des pensées au comportements (50)

La durée d'une TCC varie de 6 semaines à 6 mois et elle se déroule en 6 à 20 séances qui sont d'environ 30 à 60 minutes selon la pathologie en cause, sa gravité et son fonctionnement sur le patient. Le professionnel de santé doit réaliser un interrogatoire, avec des questions qui concernent la vie et les antécédents du patient. Le professionnel doit fixer des objectifs avec le patient, discuter de ses problèmes et créer avec celui-ci un plan personnel pour faire face aux difficultés avec les connaissances qu'il a acquises. Au début de la thérapie, une personne sur quatre abandonne la TCC du fait qu'elle ne soit pas efficace tout de suite. Effectivement, l'efficacité de cette thérapie n'est pas immédiate car il y a des connaissances à acquérir ainsi qu'une capacité d'adaptation. De plus, remettre en question ses pensées et résoudre ses propres problèmes ne se fait pas en une journée.

Il existe trois manières de pratiquer une TCC (49).

- En face à face : sous forme de séance individuelle ou en groupe de plusieurs patients avec le professionnel de santé présent dans la salle. C'est généralement la méthode la plus utilisée et la plus efficace.
- En distanciel ou virtuellement : dans ce cas-là, la séance se fait en ligne avec un ordinateur ou par le biais d'un téléphone lorsqu'il est impossible de se déplacer du fait de problèmes de santé, de responsabilités ou encore à cause de la distance.
- Auto-assistance : dans ces circonstances-là, la TCC se fait par le biais d'un livre, d'un programme ou une application en ligne. Cependant, pour pratiquer ce type de TCC, il faut être très motivé pour pouvoir aller seul jusqu'au bout de la thérapie. Cependant, il est possible d'être guidé et soutenu par un professionnel.

La prise en charge de ces séances va dépendre du statut du professionnel qui dirige la thérapie. En effet, dans le cas d'un psychologue, c'est-à-dire une personne ayant fait des études de psychologie mais qui ne possède pas de droit de prescription de médicaments, les séances ne sont généralement pas prises en charge. À contrario, pour les autres professionnels, si le patient a bien suivi le parcours de soins, c'est-à-dire que dans un premier temps le patient a pris rendez-vous chez son médecin qui l'a ensuite orienté vers un psychiatre, l'assurance maladie prend alors en charge 70 % des frais.

II.3. La mélatonine

La mélatonine est une neurohormone synthétisée par la glande pinéale, principalement par les pinéalocytes. Cette glande est située dans le cerveau. La production de cette hormone se fait secondairement par la rétine, l'intestin, la peau, les plaquettes et la moelle osseuse. Cependant, seule la sécrétion par la glande pinéale aboutit à la circulation sanguine pour exercer une action endocrine (51). La mélatonine a été découverte en 1958. Sa production est régulée par le noyau suprachiasmatique (52). La synthèse de mélatonine se fait à partir du tryptophane, un acide aminé précurseur d'hormones, qui va être transformé en sérotonine (c'est une hormone, c'est-à-dire, une substance sécrétée qui va avoir une action spécifique sur le fonctionnement de notre organisme) qui par la suite sera transformée en N-acétylsérotonine et enfin en mélatonine (*Figure 13*).

La mélatonine, une fois libérée dans notre organisme, va se lier à ses deux principaux récepteurs MT1 et MT2 (MT pour mélatonine). Même si leurs fonctions ne sont pas encore clairement déterminées, on suppose que le récepteur MT1 est lié aux effets hypnotiques et que le récepteur MT2 est impliqué dans la régulation du rythme circadien. La mélatonine possède plus d'affinité pour le récepteur MT1 que pour le récepteur MT2. A forte dose il y a une désensibilisation des récepteurs.

La mélatonine joue un rôle de messenger hormonal sur l'ensemble de l'organisme. Sa sécrétion est quasiment absente durant le premier mois de vie (53). Les concentrations sanguines les plus élevées sont observées durant la période prépubère. La demi-vie de la mélatonine est courte et elle a un effet de premier passage hépatique important. La pharmacocinétique de cette hormone peut être influencée par l'âge, mais aussi par la consommation de tabac. La régulation de la synthèse de mélatonine se fait grâce à la lumière. En effet, lorsque la luminosité diminue, on va avoir une libération de noradrénaline (neurotransmetteur) qui va activer les récepteurs β_1 et α_1 des pinéaloocytes, ce qui va entraîner une augmentation de la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). À la suite de cela, il y aura une augmentation de l'activité de la sérotonine-N-acétyltransférase, impliquée dans la synthèse de la mélatonine et donc une augmentation de la production de cette dernière.

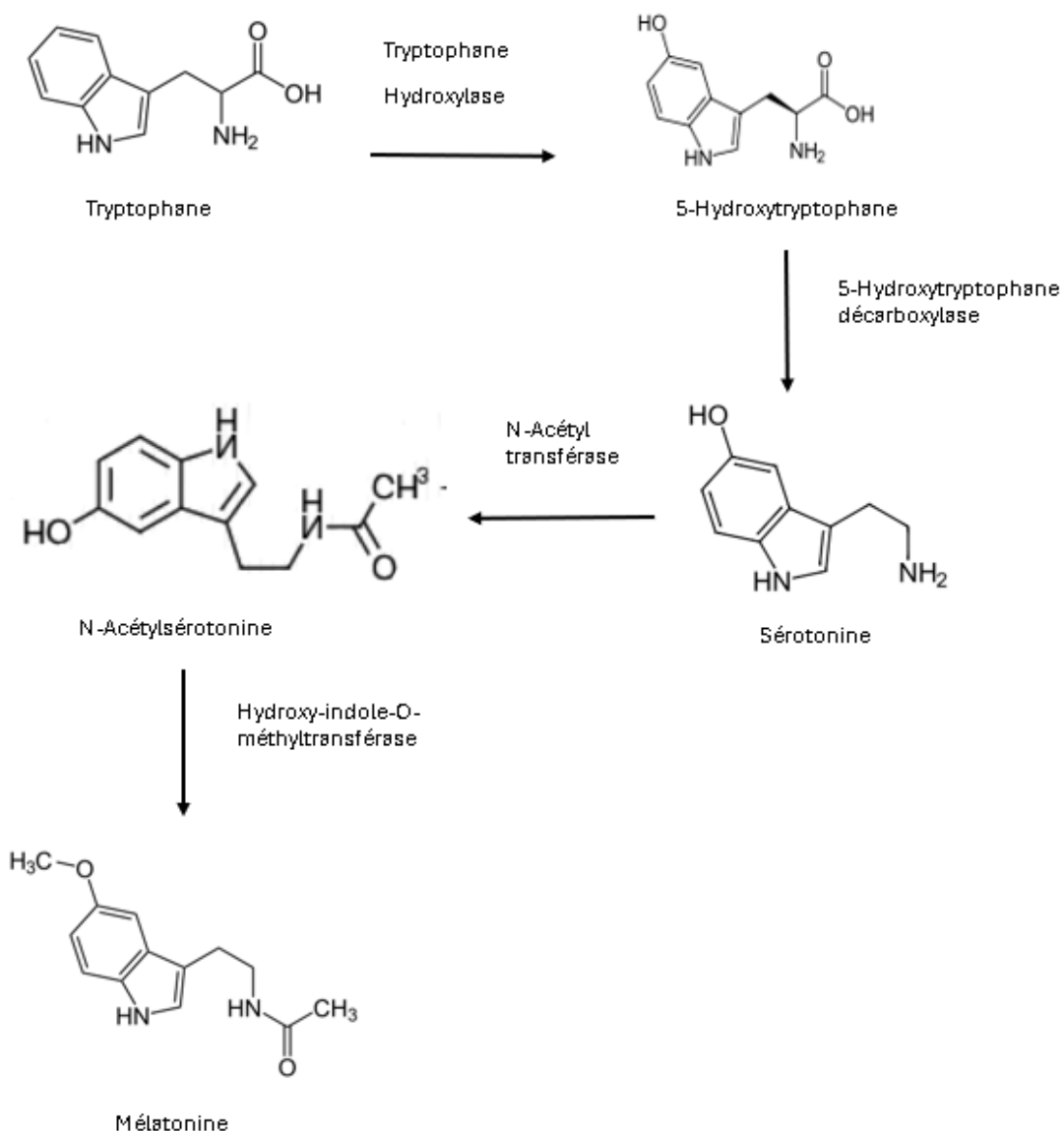


Figure 13 : Synthèse de la mélatonine (54)

Cette hormone est impliquée dans le contrôle du cycle veille-sommeil. Avec l'âge, la glande pinéale se calcifie et la production de mélatonine diminue, ce qui est à l'origine de troubles du sommeil. Effectivement, les personnes âgées ont beaucoup plus de mal à s'endormir, à rester endormies et elles se réveillent beaucoup plus tôt. Malgré cela, les preuves scientifiques des bénéfices d'une thérapie de supplémentation sont rares. La synthèse de mélatonine commence vers 20-21 heures et elle atteint son pic maximal de production à 3 heures du matin. La production de mélatonine débute vers l'âge de 3 - 4 mois et elle augmente progressivement pendant l'enfance et atteint un pic vers 10 ans puis sa production diminue petit à petit au fil des années. La production de mélatonine, durant la nuit varie entre 100 et 200 pg/ml. L'absorption de la mélatonine, à la suite d'une prise exogène est complète chez l'adulte mais elle peut être réduite jusqu'à 50 % chez les sujets âgés. Après son administration, sa concentration maximale dans le sang est obtenue en environ 3 heures, mais cette durée

peut varier selon la forme pharmaceutique utilisée. La mélatonine va, par la suite, se lier aux protéines plasmatiques à hauteur de 60 %. L'hormone va ensuite traverser la barrière hémato-encéphalique pour exercer son action sur le système nerveux central mais elle est aussi distribuée dans les liquides biologiques tels que la salive, le liquide séminal, le liquide amniotique et le lait maternel. La mélatonine est principalement métabolisée par le foie grâce aux cytochromes CYP1A1 (coenzymes qui interviennent dans le métabolisme de nombreuses substances), CYP1A2 et CYP2C19 en 6-hydroxymélatonine puis elle est sulfo-conjuguée (c'est-à-dire que les groupements phénols sont conjugués par de l'acide sulfurique) et éliminée finalement dans les urines. Seulement 1 à 2 % de la mélatonine est éliminée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la mélatonine dépend de la dose, cette demi-vie varie de 30 minutes, pour un dosage de 2 mg, à 2 heures pour un dosage de 4 mg. La dose létale 50 (DL50, ou dose à laquelle 50 % des animaux sont décédés) est de 1250 mg par kg chez la souris.

La mélatonine favorise principalement le sommeil, mais elle a aussi d'autres propriétés telles que des effets thermorégulateurs, cardiovasculaires. Elle est aussi modulatrice de l'humeur et du système immunitaire et elle joue un rôle important dans le développement sexuel et le cycle de reproduction. En effet, la diminution importante de sa quantité dans la circulation provoque le déclenchement de la puberté. Enfin, elle joue un rôle dans la protection cellulaire du fait de ses propriétés antioxydantes et immunostimulantes mais elle est aussi pro-inflammatoire. Elle possède une activité chronobiotique (c'est-à-dire qu'elle favorise la synchronisation de notre horloge biologique) horaire dépendant et à faible dose, un effet soporifique, autrement dit qui provoque le sommeil. La mélatonine possède une activité apoptotique sur les lignées cellulaires tumorales par blocage de la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S de ce cycle (Figure 14).

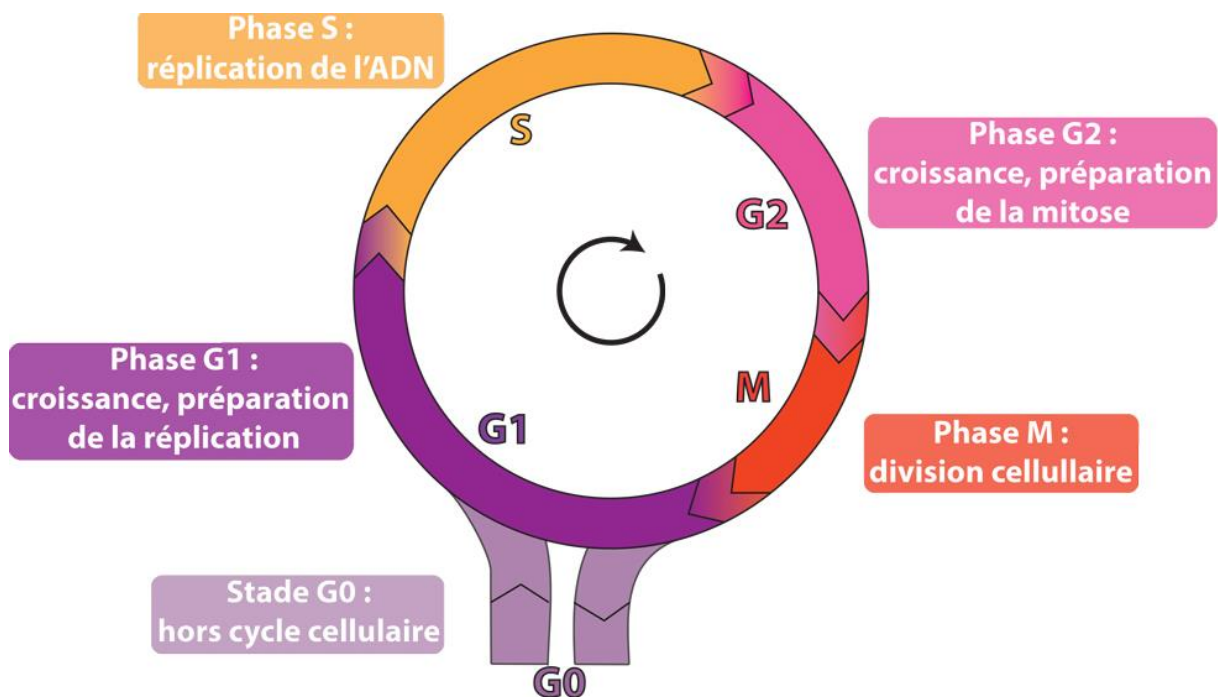


Figure 14 : Cycle cellulaire (55)

Il existe différents dosages de mélatonine dont l'accès et la prise en charge sont différents :

Tableau 2 : Les dosages de la mélatonine

Dosage	Spécialité	Accès	Prise en charge
< 2 mg	Chronodorm® 1 et 1,9 mg Chronobiane® LP ¹ et LD ² 1 et 1,9 mg Euphytose nuit® 1,9 mg Novanuit flash® 1,9 mg Novanuit triple action® 1 mg Valdispert endormissement® 1,9 mg	Libre accès en pharmacie (OTC) Pas besoin d'ordonnance	Non remboursé
2 mg	Circadin® LP	Liste II	Non remboursé
1 mg	Slenyto® LP	Liste I	Prise en charge à 65 % par la sécurité sociale
5 mg	Slenyto® LP	Liste I	Prise en charge à 65 % par la sécurité sociale
0,5 à 10 mg	Préparation magistrale ³	Sur ordonnance	Variable

Comme on peut l'observer dans le tableau, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine sont en libre accès. Cependant, le dosage doit être inférieur à 2 mg, sinon on ne peut plus parler de complément alimentaire. Les spécialités comme Circadin® et Slenyto® qui ont des dosages ≥ 2 mg sont donc des médicaments listés, ce qui signifie qu'il faut une

¹ LP signifie libération prolongée, c'est-à-dire que la libération du principe actif se fera en continu pendant une durée donnée.

² LD signifie libération différée ou retardée, c'est-à-dire que le principe actif est libéré plus tard par rapport à la forme à libération conventionnelle.

³ Les préparations magistrales sont des préparations destinées à un patient particulier qui doit présenter une ordonnance et celle-ci se fait par la pharmacie ou un intermédiaire.

prescription par un médecin pour les obtenir. Les préparations magistrales à base de mélatonine doivent suivre certains critères pour être remboursés. Tout d'abord, elles doivent être présentées sur une ordonnance comportant la mention "Préparation à but thérapeutique". Ensuite, le remboursement peut dépendre de l'indication (56). Les préparations remboursables sont celles qui sont destinées à la pédiatrie (concerne les enfants), à la gériatrie (concerne les personnes âgées), les préparations dermatologiques (pour la peau) pour des maladies spécifiques et dans d'autres cas particuliers. La spécialité Circadin® possède l'AMM pour une indication unique. Elle est réservée aux patients âgés de 55 ans et plus pour un traitement de courte durée dans l'insomnie primaire, mais elle bénéficie aussi d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez les enfants de 6 ans et plus en cas de perturbations du cycle veille-sommeil liées à des troubles du comportement (syndrome d'Angelman, troubles du spectre autistiques etc.) à une dose de 4 à 6 mg par jour. Dans les pays européens, les statuts réglementaires de la mélatonine sont très variables d'un pays à l'autre (51). En effet, dans les pays comme le Danemark, la Suisse et le Royaume Uni, la mélatonine n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires. En revanche, en Belgique, les spécialités contenant plus de 0,3 mg par prise ou par jour sont considérées comme des médicaments par fonction. Alors qu'aux Etats-Unis, quel que soit son dosage, la mélatonine est considérée comme un ingrédient de complément alimentaire.

Concernant la consommation de mélatonine, la dose de mélatonine ne doit pas dépasser 10 mg par jour. La prise se fait une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher. Selon les recommandations de la base de données publiques du médicament << *Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la mélatonine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie* >> (57). Les personnes souffrant d'hypersensibilité à la mélatonine ne doivent pas en faire usage. La mélatonine peut entraîner une somnolence importante et il est préférable de ne pas conduire après la prise. L'utilisation concomitante avec des médicaments déprimeurs du système nerveux central tels que l'alcool, les morphiniques et les hypnotiques n'est pas recommandée car ils sont eux-aussi responsables d'une somnolence importante et que l'addition des effets peut être à l'origine de chute ou encore de somnolence diurne. La mélatonine peut être à l'origine d'autres effets indésirables comme une irritabilité, des cauchemars ou encore des douleurs abdominales. La mélatonine est métabolisée par le cytochrome (molécules impliquées dans les réactions de la métabolisation) CYP1A, sous famille du CYP450. Par conséquent, l'association avec certains médicaments va être déconseillée du fait de leur pouvoir inhibiteur (substance qui va entraîner une diminution de l'activité du cytochrome, ce qui va être à l'origine d'une diminution du métabolisme de la mélatonine et donc une augmentation de la durée de ses effets) ou inducteur (substance qui va augmenter l'activité du cytochrome, ce qui va entraîner une métabolisation plus rapide de la mélatonine et donc une diminution de ses effets) sur ce cytochrome tels que la fluvoxamine (qui a un effet inhibiteur) et le tabagisme (qui a un effet inducteur). Les β bloquants inhibent la sécrétion de mélatonine alors que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) augmentent la biodisponibilité des catécholamines et donc renforcent la sécrétion de mélatonine.

Selon une étude réalisée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) de 2009 à 2017, la consommation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine est la source d'une quantité importante d'effets indésirables tels que la syncope (perte de connaissance), la somnolence diurne, des maux de tête, des convulsions, de l'anxiété, des éruptions cutanées, des vomissements, de la

constipation et, plus rarement, des troubles du rythme cardiaque. L'usage des compléments alimentaires à base de mélatonine doit être évité chez la femme enceinte, la femme allaitante, les enfants et chez les personnes souffrant de maladies auto-immunes, d'épilepsie, d'asthme ou encore de troubles psychologiques.

II.4. Les antihistaminiques

Ce sont des molécules qui sont généralement utilisées dans le traitement des allergies (58). L'allergie est une réaction de l'organisme face à une substance présente dans l'environnement que l'on nomme allergène. Lors de la première exposition à cet allergène, notre organisme développe une réaction immunitaire spécifique, c'est la phase de sensibilisation initiale qui est le plus souvent asymptomatique. Cette phase de sensibilisation va être à l'origine de la production d'anticorps IgE (Immunoglobuline E) spécifiques. Lors de la phase de déclenchement, l'allergène va se fixer sur les IgE spécifiques présents sur les mastocytes et déclenche la libération de l'histamine, médiateur de l'allergie (Figure 15).

L'histamine va ensuite activer ses récepteurs, elle en possède quatre types (H1, H2, H3 et H4) et ils ont chacun des rôles différents. Le récepteur H1 est à l'origine des effets pro-inflammatoires et du maintien de l'éveil. Le récepteur H2 est responsable de l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. Le récepteur H3 va exercer une inhibition de la libération de l'histamine (rétrocontrôle). Le récepteur H4 joue un rôle important pour les cellules hématopoïétiques. L'histamine est produite par le noyau tuberomamillaire de l'hypothalamus. Les antihistaminiques sont des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine. Ils vont empêcher l'activation des récepteurs, ce qui va diminuer la stimulation de l'éveil.

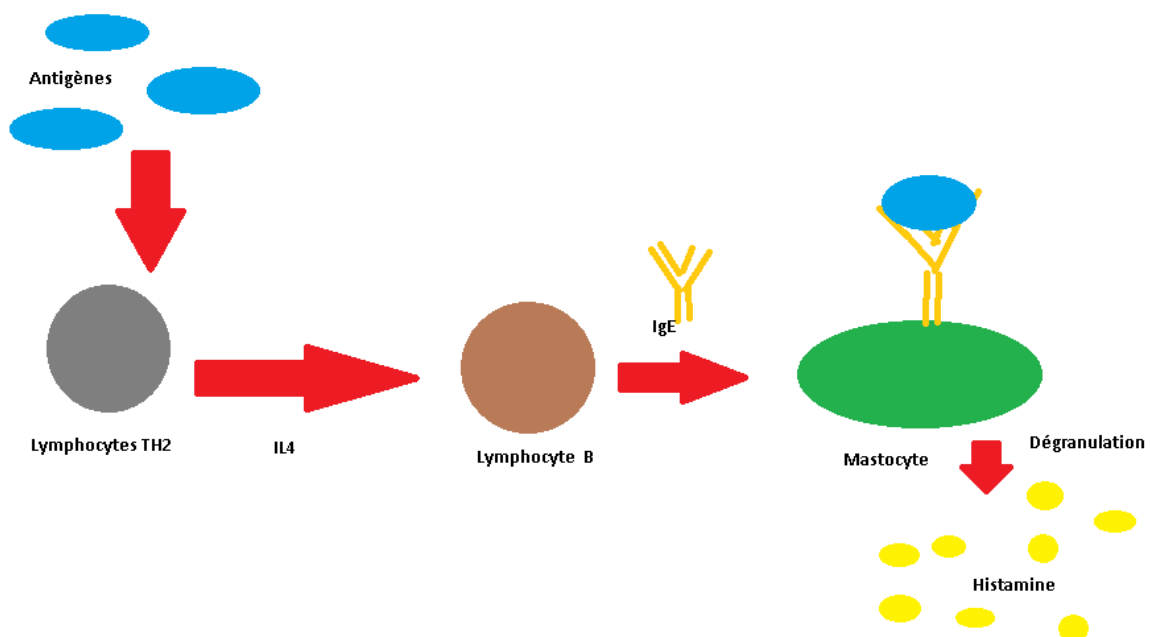


Figure 15 : Mécanisme de libération de l'histamine

L'utilisation des antihistaminiques en tant qu'hypnotiques est largement répandue bien que ce ne soit pas leur indication principale et qu'ils n'aient pas montré d'avantages par rapport aux hypnotiques classiques. Il existe deux types d'antihistaminiques anti-H1 :

- Les antihistaminiques de première génération : ils sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique (barrière qui sépare le système nerveux central de la circulation sanguine) et ils sont à l'origine d'effets sédatifs importants et sont peu sélectifs. Ils peuvent donc être utilisés dans l'insomnie occasionnelle.
- Les antihistaminiques de deuxième génération : ils passent peu la barrière hémato-encéphalique donc ils ont beaucoup moins d'effets sédatifs. Ils sont plus sélectifs des récepteurs que ceux de première génération. On ne les utilise donc pas dans la prise en charge de l'insomnie mais essentiellement pour le traitement des allergies.

Tableau 3 : Les deux groupes d'antihistaminiques

Antihistaminiques de première génération	Antihistaminiques de deuxième génération
Doxylamine (Donormyl®)	Cétirizine (Zyrtec®)
Alimémazine (Théralène®)	Lévocétirizine (Xyzall®)
Oxomémazine (Toplexil®)	Desloratadine (Aerius®)
Hydroxyzine (Atarax®)	Ebastine (Kestin®)
Dimenhydrinate (Mercalm®)	Bilastine (Bilaska®)
Diphenhydramine (Nautamine®)	Loratadine
Prométhazine (Phenergan®)	Féxofenadine (Allervi®)
Dexchlorphéniramine (Polaramine®)	Mizolastine (Mizocler®)
Méquitazine (Primalan®)	

Les antihistaminiques ont de nombreuses propriétés. Ils sont notamment anti-allergiques, sédatifs (pour ceux de première génération), antitussifs (pour l'oxomémazine), antinauséux (pour le dimenhydrinate), anxiolytiques (c'est le cas de l'hydroxyzine), antipsychotiques (comme l'alimémazine, on parle de neuroleptique caché). Les antihistaminiques sont aussi anticholinergiques, c'est-à-dire qu'ils vont bloquer les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (neurotransmetteur), ce qui va être à l'origine de certains effets indésirables (59). On les retrouve donc indiqués dans l'allergie, les dermatoses (eczéma, piqûres d'insectes), l'insomnie occasionnelle, l'anxiété, la toux sèche et le mal des transports. Ce n'est donc pas un traitement de première intention dans l'insomnie et l'utilisation doit être de courte durée. Du fait de leur mécanisme, ces molécules ont de nombreux effets indésirables : on

retrouve par ailleurs les effets atropiniques ou anticholinergiques qui se manifestent, notamment, par une sècheresse buccale, de la constipation (difficulté à aller à la selle), de la rétention urinaire (incapacité à vider sa vessie) et des troubles de l'accommodation (difficulté de l'œil à s'adapter à son environnement). En dehors des effets atropiniques, on retrouve un effet de somnolence important (pour les antihistaminiques de première génération), de la somnolence diurne, une hypotension orthostatique (diminution importante de la pression artérielle en passant de la position assise à la position debout) pouvant être responsable de chute potentiellement dangereuse, notamment chez les personnes âgées. Enfin, plus spécifiquement, l'hydroxyzine peut entraîner des torsades de pointe ou tachycardie ventriculaire qui est un trouble du rythme cardiaque potentiellement mortel qui débute au niveau des ventricules et qui se manifeste cliniquement par la sensation de palpitations, d'essoufflements et d'une gêne au niveau du thorax. L'alimémazine entraîne aussi un allongement de l'intervalle QT mais aussi un risque d'affection hématologique telles que l'agranulocytose (qui se traduit par un taux anormalement bas de globules blancs) et même de la photosensibilisation (pouvant être à l'origine d'une réaction cutanée qui peut être importante en présence du soleil) (59). D'autre part, il peut apparaître une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire) après l'utilisation de la prométhazine. Dans le cas de la doxylamine, elle peut être responsable de rhabdomyolyse (dégradation des cellules musculaires), principalement dans les cas d'intoxication aigüe avec une augmentation du marqueur créatine phosphokinase (CPK). Quant à la desloratadine, elle peut être responsable de troubles hépato-biliaires comme une hépatite (inflammation du foie) ou encore un ictère (coloration jaune de la peau et des muqueuses du fait d'un excès de bilirubine dans le sang) mais dont l'apparition est plutôt rare. Les antihistaminiques ont aussi un effet antagoniste dose-dépendant des récepteurs muscariniques qui entrent en compétition avec l'effet antagoniste sur les récepteurs H1 et donc réduit l'effet thérapeutique attendu (60).

Parmi les antihistaminiques les plus utilisés on retrouve notamment :

- La doxylamine possède un noyau éthanolaminique, c'est à dire qu'il y a, à la fois une amine primaire et un alcool primaire dans sa structure (*Figure 16*). Selon la base de données publique du médicament, c'est une molécule non listée. On peut donc la retrouver en libre accès. La demi-vie de la doxylamine est assez longue. En effet, elle est de 10 heures, d'où ses effets diurnes importants (61). Cette molécule a une affinité 53 fois inférieure à celle de la doxépine pour les récepteurs H1. La doxépine est un antidépresseur qui possède des propriétés antihistaminiques importantes. L'utilisation de la doxylamine est possible chez la femme enceinte. En revanche, elle est déconseillée chez la femme allaitante (59). Son utilisation est contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans. La concentration maximale dans la circulation est obtenue 2 heures après son administration. La doxylamine est métabolisée par le foie et nécessite une adaptation de la posologie chez l'insuffisant hépatique chez qui il y a un risque d'augmentation de la demi-vie et donc des effets diurnes plus importants.

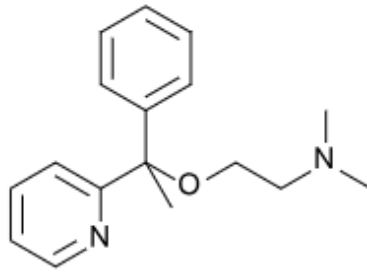


Figure 16 : Structure de la doxylamine (62)

• L'hydroxyzine est une molécule dérivée de la pipérazine, non-apparentée aux phénothiazines (Figure 17). Cette molécule appartient à la liste I des médicaments. Elle nécessite donc une ordonnance pour être délivrée et elle ne peut être délivrée que pour la durée du traitement, mentionnée sur l'ordonnance et il n'y a pas de renouvellement possible sauf si le prescripteur l'a mentionné. Que ce soit sur liste I ou II, les médicaments listés nécessitent une ordonnance pour être délivrés. Cependant, contrairement aux médicaments appartenant à la liste I, les médicaments de liste II peuvent être renouvelés si le prescripteur ne l'a pas interdit, dans la limite de la validité de l'ordonnance. Comme tous les anxiolytiques, la durée de prescription de l'hydroxyzine ne doit pas dépasser 12 semaines (59). Cette molécule possède de nombreuses indications, on peut l'utiliser notamment en cas de prurit, d'anxiété, en prémédication lors des anesthésies générales mais aussi dans la prise en charge de l'insomnie d'endormissement.

L'hydroxyzine peut être utilisée chez les enfants de plus de 6 ans à la posologie de 1 mg /kg /j pour l'insomnie et jusqu'à 2 mg /kg /j en cas de prurit. La dose maximale chez l'adulte est de 100 mg par jour. En plus des contre-indications habituelles des antihistaminiques, l'hydroxyzine ne doit pas être utilisée en cas de porphyrie, d'insuffisance rénale terminale mais aussi chez les personnes souffrant du syndrome de QT long, c'est à dire un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (Figure 18), associé à un risque de torsades de pointe ou de fibrillation ventriculaire pouvant causer le décès de cette personne. L'électrocardiogramme représente l'activité électrique du coeur. Il est constitué de plusieurs ondes (P, QRS et T) disposées à intervalle régulier à l'état physiologique. L'intervalle QT est considéré comme long lorsqu'il est supérieur à 450 ms. Ainsi, en cas de signes d'arythmie cardiaque, le traitement doit être interrompu. La concentration maximale est obtenue 2 heures après son administration. Cette molécule subit un métabolisme par oxydation qui permet d'obtenir de nombreux métabolites telle que la cétirizine. La demi-vie de l'hydroxyzine est de 13 à 20 heures chez l'adulte et jusqu'à 29 heures chez le sujet âgé. Elle a une demi-vie très longue, très variable et donc des effets diurnes conséquents.

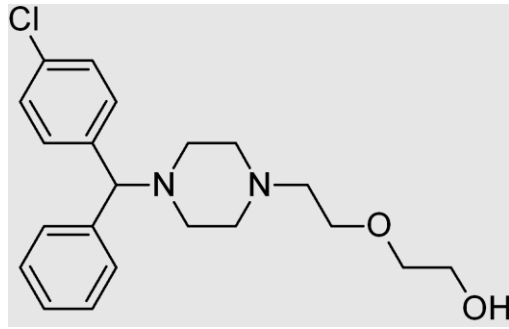


Figure 17 : Structure de l'hydroxyzine (63)

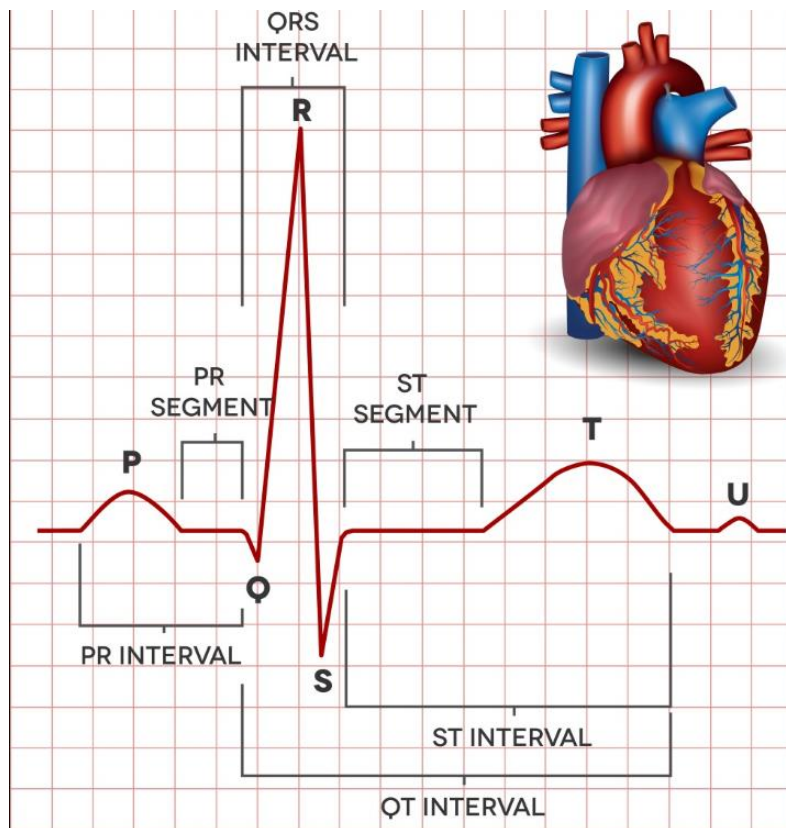


Figure 18 : ECG physiologique (64)

• L'alimémazine est une phénothiazine. C'est une molécule qui est disponible sous la forme de comprimés mais aussi en solution buvable. L'alimémazine appartient à la liste I des médicaments (59). Les phénothiazines sont des composés tricycliques constitués d'un cycle thiazine qui comporte du soufre et de l'azote, fusionné avec deux cycles benzène. Cette molécule est indiquée dans la prise en charge de l'insomnie occasionnelle, des manifestations allergiques (rhinite allergique), de toux non-productive à prédominance nocturne (toux sèche) et en prémédication dans les cas d'anesthésie générale chez l'enfant de plus de 2 ans. En plus des contre-indications habituelles des antihistaminiques, cette molécule ne doit pas être utilisée en cas d'antécédents d'agranulocytose, de maladie de Parkinson ou encore en cas d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques. Ce syndrome se caractérise principalement par une hyperthermie, une rigidité musculaire et des troubles de la conscience. Le syndrome malin des neuroleptiques peut être mortel. Ainsi, le traitement doit être arrêté lors de la survenue d'une hyperthermie inexplicée. Les phénothiazines ne doivent pas être utilisées chez les moins de 2 ans car elles sont suspectées d'être à l'origine de mort subite du nourrisson. Cette molécule est déconseillée chez la femme enceinte et chez la femme allaitante. L'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant d'épilepsie du fait de l'abaissement du seuil épileptogène, ce qui peut entraîner l'apparition d'une nouvelle crise, mais aussi chez les personnes souffrant de troubles cardiovasculaires car la molécule a un effet tachycardisant.

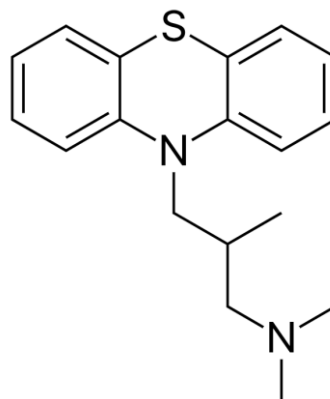


Figure 19 : Structure de l'alimémazine (65)

• L'oxoméazine (Toplexil®) est aussi une phénothiazine (Figure 20). Cette molécule est disponible sous forme de solution buvable, c'est à dire en sirop (59). L'oxoméazine possède l'AMM dans la prise en charge de la toux non-productive à prédominance nocturne uniquement. Cette molécule est non listée et elle est donc facilement accessible. On peut l'utiliser à partir de 2 ans mais sa posologie doit être adaptée au poids de l'enfant. La demi-vie de cette molécule est variable et elle possède de nombreux métabolites. En plus des contre-indications habituelles des antihistaminiques, son utilisation est contre-indiquée en cas d'allergie, d'antécédents d'agranulocytose et de toux asthmatique.

Du fait de ses importantes propriétés sédatives, des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été détectés, notamment dans le but d'une utilisation à visée sédative. En effet, cette molécule possède des propriétés sédatives importantes. Cependant, elle ne possède pas l'AMM pour cet usage qui est donc considéré comme un mésusage. Cette molécule est déconseillée durant la grossesse et l'allaitement. Dans une étude transversale menée en 2019 sur 433 patients, plus de 40 % d'entre eux avaient une consommation de l'oxoméazine non-conforme au résumé caractéristiques du produit ou base de données du médicament (RCP) (66). Ceci peut soulever des questions concernant la mise à disposition en libre accès de ce médicament. En effet, si l'oxoméazine était listée cela pourrait limiter les mésusages.

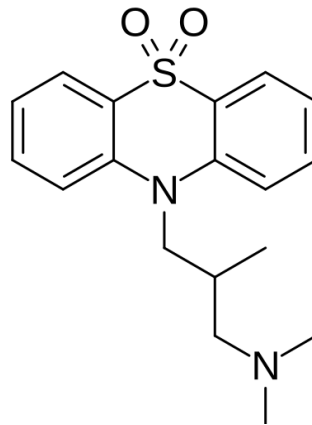


Figure 20 : Structure de l'oxoméazine (67)

- La prométhazine (Phénergan®) (Figure 21) est un neuroleptique de la famille des phénothiazines (59). Cette molécule appartient à la liste I des médicaments et elle nécessite donc une ordonnance pour être délivrée. La prométhazine est essentiellement indiquée dans la prise en charge de l'insomnie occasionnelle et transitoire. Cette molécule est contre-indiquée en cas d'allergie à celle-ci, d'antécédent d'agranulocytose, chez les moins de 15 ans mais aussi en cas d'allaitement du fait de son passage dans le lait maternel. L'utilisation de cette molécule est déconseillée chez les plus de 75 ans et chez la femme enceinte. La prométhazine est métabolisée au niveau du foie, sa demi-vie est d'environ 10 à 15 heures et elle est éliminée seulement de 1 % sous forme inchangée dans les urines.

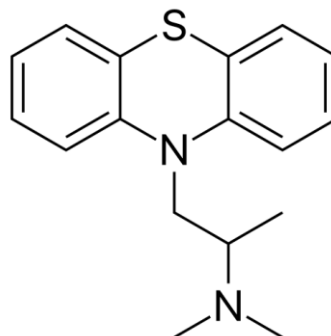


Figure 21 : Structure de la prométhazine (68)

• Le dimenhydrinate (Nausicalm®) est une éthanolamine non-listée. Cette molécule possède l'AMM dans la prévention des maux de transports et dans la survenue de nausées et de vomissements de courte durée et sans fièvre. Malgré ses effets sédatifs, le dimenhydrinate ne possède pas l'AMM dans la prise en charge de l'insomnie. L'utilisation de cette molécule est réservée à l'adulte uniquement (59). En plus des contre-indications liées à ses propriétés antihistaminiques, cette molécule est aussi contre-indiquée chez les moins de 15 ans, en cas d'allergie à celle-ci ou encore avec l'allaitement. Le dimenhydrinate doit être utilisé avec prudence chez les personnes qui souffrent d'asthme ainsi que celles qui sont âgées de plus de 75 ans du fait du risque de chute important. Cette molécule a une demi-vie variable et son métabolisme aboutit à l'obtention de nombreux métabolites. Il y a un risque d'accumulation de dimenhydrinate en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Enfin, il est possible que cette molécule soit utilisée de manière détournée et abusive à visée récréative, notamment chez les jeunes adultes. De plus, elle peut potentiellement entraîner une pharmacodépendance.

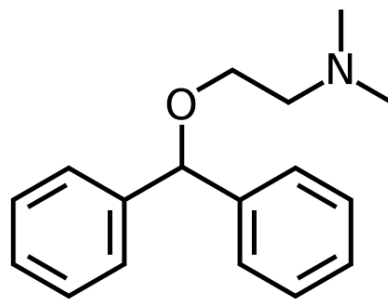


Figure 22 : Structure de la molécule de dimenhydrinate (69)

Il existe une grande variabilité concernant les dosages et l'accès aux molécules antihistaminiques dans les différents pays du monde. En effet, aux Etats-Unis, la doxylamine est utilisée comme hypnotique à la posologie de 25 mg contre 15 mg en France. Or, il a été montré que l'effet hypnotique de cette molécule est attendu à partir d'une dose de 7,5 mg. La zone thérapeutique (zone dans laquelle la concentration permet d'obtenir des bénéfices qui sont supérieurs aux risques encourus) se situant entre 7,5 et 15 mg, il n'est donc pas nécessaire de la commercialiser à un dosage plus important que 15 mg car, d'une part, l'effet thérapeutique ne sera pas plus important, d'autre part, cela va entraîner davantage d'effets indésirables. De plus, il est recommandé que l'utilisation de cette molécule ne dépasse pas une période de 5 jours. Cependant, du fait que cette molécule est accessible sans ordonnance, cela a pour conséquence la survenue de nombreux mésusages avec parfois des patients qui en consomment durant plusieurs mois. Le mésusage de doxylamine concernait 72 % des consommateurs en 2009. De ce fait, il est légitime de se poser des questions quant à son accessibilité sur le marché. N'y aurait-il pas moins de mésusages et donc moins de risques si cette molécule était listée (60) ?

D'autres molécules comme les antidépresseurs tricycliques possèdent des propriétés antihistaminiques. C'est le cas notamment de la doxépine (Quitaxon®) qui est l'un des antagonistes les plus puissants des récepteurs H1 disponible. Cependant, il a été montré que cette molécule réduit la durée du sommeil paradoxal et son utilisation n'est donc pas recommandée dans la prise en charge des insomnies (60).

L'horloge circadienne joue un rôle important dans la libération de l'histamine. Sa libération varie au cours de la journée. En effet, à l'heure du coucher, la quantité d'histamine libérée est au plus bas et elle va augmenter au fil de la nuit pour cumuler à l'éveil. Ainsi, l'usage des antihistaminiques est plutôt recommandé dans l'insomnie de maintien et il n'a pas vraiment d'utilité dans l'insomnie d'endormissement.

Les antihistaminiques ne sont pas des médicaments sans risque. En effet, comme tous les médicaments, ils comportent des contre-indications qu'il ne faut pas prendre à la légère. Ils ont notamment des contre-indications liées à leur propriété anticholinergique comme le glaucome à angle fermé (qui correspond à une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil), l'hypertrophie bénigne de la prostate (augmentation de la taille de la prostate à l'origine de dysfonctions urinaires) et la rétention urinaire.

Plus spécifiquement l'hydroxyzine est contre-indiquée avec tous les médicaments torsadogènes (*Figure 23*) (c'est-à-dire qu'ils vont favoriser une fibrillation ventriculaire qui est potentiellement mortelle). Certains sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'agranulocytose, c'est le cas de l'alimémazine et de la prométhazine.



Risque individuel

Allongement QT pré existant
Antécédents cliniques connus



ECG



Identifier les MEDICAMENTS susceptibles de donner des torsades de pointe

Anti arythmiques : amiodarone, disopyramide, dronédarone, hydroquinidine, sotalol

Anti infectieux : érythromycine IV, moxifloxacine, spiramycine

Autres : citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxychloroquine, hydroxyzine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, toremifène, vandétanib, vincamine IV

Anti parasitaires : chloroquine, halofantrine, luméfantine, pentamidine, pipéraquline, quinidine

Methadone

Neuroleptiques / antipsychotiques les plus torsadogènes : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopentixol

D'autres substances, non médicamenteuses comme la cocaïne, sont susceptibles de donner des torsades de pointe.



L'utilisation de 2 médicaments torsadogènes est CONTRE INDIQUEE

Toutefois, en raison de leur caractère incontournable, les antiparasitaires (sauf pipéraquline et quinidine), l'hydroxychloroquine, la méthadone et les neuroleptiques font exception à la règle et sont déconseillés avec les autres médicaments torsadogènes **sauf avec citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine et pipéraquline qui restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes.**

Figure 23 : Les médicaments pouvant entraîner des torsades de pointes (70)

II.5. Les benzodiazépines et assimilés

Les benzodiazépines (BZD) sont une classe de médicaments très utilisée malgré les mises en garde sur la surconsommation et le risque de mésusage par les autorités sanitaires françaises. Cette classe présente de nombreuses molécules avec de multiples propriétés qui sont plus ou moins marquées selon leur structure chimique, cependant leur mécanisme d'action reste le même (71). Leur utilisation s'est largement étendue au fil des années du fait de leur multiples effets. Ce sont des psychotropes dont la prescription est obligatoire. Certaines benzodiazépines sont soumises à des règles de prescription particulière du fait du détournement de leur usage, notamment pour un usage récréatif, abusif ou encore pour leur implication dans des agressions sexuelles. Ces molécules sont très utilisées dans tous les pays du monde. La structure chimique des BZD résulte de la fusion d'un cycle benzénique avec un cycle diazépine (Figure 24).

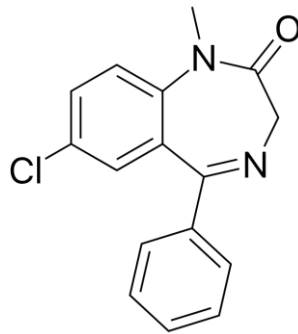


Figure 24 : Structure chimique du diazépam (72)

Les benzodiazépines vont entraîner la libération d'un neurotransmetteur, le GABA (acide gamma-aminobutyrique), en se liant à des récepteurs spécifiques. Ce sont des agonistes (substance qui se fixe sur un récepteur et entraîne des effets similaires) du récepteur GABA-A (73). Ce récepteur possède 5 sous-unités qui elles-mêmes possèdent 6 sous-types liées aux propriétés (anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante). Le GABA est un neurotransmetteur qui va inhiber le système nerveux central et va jouer un rôle important dans l'anxiété et l'endormissement. Dans les années 1990, on découvre de nouvelles molécules apparentées aux benzodiazépines que l'on surnomme << Z-drugs >>. C'est le cas du zolpidem et du zopiclone. Ces molécules possèdent le même mécanisme d'action que les benzodiazépines, elles ont une structure proche et les mêmes propriétés. Les BZD et apparentés ont des propriétés anxiolytiques, c'est-à-dire qu'elles réduisent l'anxiété, hypnotiques (elles facilitent l'endormissement), anticonvulsivantes, myorelaxantes (elles entraînent un relâchement des muscles) et amnésiantes, c'est-à-dire qu'elles entraînent une perte de mémoire (59). Cependant, plus aucune BZD n'est approuvée dans le traitement des contractures musculaires en tant que myorelaxant, la dernière étant le tétrazépam. Cette molécule a été retirée du marché en 2013 du fait qu'elle avait pour conséquences des réactions cutanées importantes.

Ainsi, les BZD sont indiquées dans l'insomnie, l'épilepsie et l'anxiété, mais aussi dans la prévention du delirium tremens (c'est une complication du sevrage alcoolique potentiellement mortelle) dans le cadre de la dépendance alcoolique et la prévention du passage à l'acte suicidaire lors de la levée d'inhibition chez les personnes souffrant de dépression. Concernant l'utilisation dans l'insomnie, il est, en théorie recommandé de ne pas dépasser plus de 3 semaines de traitement, c'est-à-dire pour la prise en charge de l'insomnie transitoire ou occasionnelle. Cependant, en pratique il n'est pas rare de les voir en traitement chronique. Les apparentés aux BZD sont des molécules qui possèdent les mêmes propriétés que les BZD avec un effet dépresseur respiratoire plus marqué et ces molécules sont davantage utilisées pour leur propriété hypnotique.

Les BZD augmentent la quantité de sommeil totale par rapport au placebo de 39 à 49 minutes mais elles sont efficaces uniquement à court terme du fait du phénomène de tolérance (c'est-à-dire que les effets du traitement vont diminuer au fur et à mesure que l'organisme s'adapte à la prise continue). Parmi les BZD les plus consommées, on retrouve, en première position l'alprazolam puis l'oxazépam et les Z-drugs. Étant donné leur structure chimique toutes les BZD et apparentés ne sont pas utilisées de la même façon voir Tableau 4.

Tableau 4 : Classification des benzodiazépines selon leurs principales propriétés

Anxiolytique	Hypnotique	Anticonvulsivante
Alprazolam (Xanax®)	Zolpidem (Stilnox®)	Diazépam (Valium®)
Bromazépam (Léxomil®)	Zopiclone (Imovane®)	Clonazépam (Rivotril®)
Diazépam (Valium®)	Estazolam (Nuctalon®)	Clobazam (Urbanyl®)
Prazépam (Lysanxia®)	Loprazolam (Havlane®)	Midazolam (Buccolam®)
Oxazépam (Seresta®)	Lormétazépam	
Clobazam (Urbanyl®)	Nitrazépam (Mogadon®)	
Clorazépate potassique (Tranxène®)		
Loflazépate (Victan®)		
Lorazépam (Témesta®)		
Clotiazépam (Vératran®)		

De manière générale, les BZD ont une durée de prescription maximale de 12 semaines, sur une ordonnance classique qui doit être présentée dans les 3 mois suivant la prescription et qui est valable 1 an. Cependant, du fait de leurs propriétés hypnotiques et du mésusage de certaines molécules, elles n'ont pas toutes les mêmes conditions de prescription et de délivrance. En effet, les BZD hypnotiques ont une durée de prescription maximale de 28 jours et ne sont pas renouvelables. Toutes les conditions de délivrance et de prescription peuvent être retrouvées sur le site Meddispar. Dans le cadre de l'insomnie transitoire, l'usage des benzodiazépines ne doit pas excéder plus de 5 jours de suite. En dehors de ces recommandations la consommation des benzodiazépines est considérée comme un mésusage. En 2015, en raison de la quantité importante des mésusages des BZD, l'HAS (Haute autorité de santé) a insisté sur l'encadrement strict des prescriptions de BZD en France. En effet, la durée moyenne de consommation est supérieure aux recommandations.

Certaines BZD sont dites assimilées stupéfiants (*Figure 25*). Cela ne veut pas dire que ce ne sont pas des stupéfiants mais qu'en conséquence de leur mésusage, elles sont soumises à la même législation que celle des stupéfiants, c'est-à-dire que le patient doit présenter une ordonnance sécurisée, comportant l'identification du patient, l'identification du prescripteur, le nom du médicament ainsi que le dosage, la posologie et la durée de traitement en toutes lettres. L'ordonnance sécurisée doit aussi comporter un filigrane ombré figurant un caducée et un carré en bas à droite comprenant le nombre de spécialités prescrites. Dans la classe des

BZD hypnotiques, il y a notamment le zolpidem (Stilnox®) qui est un assimilé stupéfiant du fait de son détournement. Sa durée de prescription maximale est de 28 jours sans fractionnement sur ordonnance sécurisée et il est non-renouvelable. Le midazolam est aussi un assimilé stupéfiant hypnotique. Cependant ses conditions de délivrance et de prescription varient selon la forme utilisée. En effet, dans le cadre de la solution à administration buccale qui est injectée entre la gencive et la joue (Buccolam®), la durée de prescription maximale est de 12 mois sans fractionnement. La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie et en pédiatrie alors que, dans le cas de la forme injectable, la durée maximale de prescription est de 28 jours et la délivrance est fractionnée par 7 jours (c'est-à-dire qu'à chaque fois que le pharmacien délivre, il ne peut délivrer que pour une semaine).

En dehors des BZD hypnotiques, on retrouve aussi le clonazépam (Rivotril®) dont la durée maximale de prescription est de 12 semaines. Sa prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie et en pédiatrie avec interdiction de chevauchement sur une délivrance antérieure. Le clorazépate dipotassique (Tranxène®) a une durée maximale de prescription de 28 jours sans fractionnement et sans chevauchement.

Médicament Liste I	Ordonnance sécurisée	Posologie et dosage en toutes lettres	Durée maximale de prescription	Fractionnement obligatoire sauf mention "délivrance en une seule fois"	Interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur	Identité du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance	Autres conditions
Buccolam® (Midazolam voie orale) Tous dosages	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	12 mois	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie - Commande à usage professionnel possible par tout médecin pour sa trousse d'urgence (ordonnance sécurisée)
Midazolam ACCORD® Midazolam VIATRIS® (Midazolam voie injectable) 1mg/ml et 5mg/ml	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lyrica® et Gé (Prégabaline) Tous dosages	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 mois	non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rivotril® (Clonazépam voie orale) cp et sol. buv.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	12 semaines	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie
Stablon® 12.5mg et Gé (Tianeptine voie orale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stilnox® 10mg et Gé (Zolpidem voie orale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Subutex® et Gé Orobuprè® (Buprénorphine voie orale) Tous dosages	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Suboxone® (Buprénorphine+ Naloxone voie orale) Tous dosages	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Temgésic® 0.2mg (Buprénorphine voie orale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	12 mois	non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tranxène® 20mg (Clorazépate dipotassique voie orale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figure 25 : Les assimilés stupéfiants (74)

L'usage des BZD n'est pas sans danger. En effet, les BZD ont de nombreux effets indésirables tels que la dépendance physique et psychologique, c'est-à-dire que la personne éprouve le besoin de prendre la substance, la tolérance (le corps s'adapte à la consommation, il en faut donc plus pour obtenir les mêmes effets) et le syndrome de sevrage correspond à l'ensemble des symptômes qui surviennent lorsqu'on arrête brusquement le traitement. Cela se manifeste par de l'anxiété, des troubles digestifs comme la diarrhée ou la constipation, une irritabilité et la survenue d'insomnie de rebond. C'est pour cela qu'il est recommandé d'en faire un usage de courte durée ou, dans le cas contraire, de faire un arrêt progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage. Les BZD sont à l'origine d'autres effets indésirables comme l'amnésie antérograde. C'est la difficulté à mémoriser des événements nouveaux. Les BZD ont donc des effets comparables au GHB ou acide 4-hydroxybutanoïque mieux connu sous le nom de << *drogue du violeur* >> (59). En effet, en raison de leur propriété amnésiante, elles sont souvent utilisées à des fins de soumission chimique, c'est-à-dire qu'elles sont administrées à l'insu de la victime dans un but criminel (viols). Les BZD peuvent aussi être à l'origine d'une somnolence diurne (fatigue très importante pendant la journée) pouvant être responsable de chutes et d'accidents. Leurs effets sont d'autant plus marqués s'il y a eu association avec de l'alcool ou des opiacés. De plus, les BZD peuvent entraîner une dépression respiratoire, une hypotonie musculaire, c'est-à-dire une diminution de la force musculaire mais aussi des troubles du comportement telle qu'une irritabilité.

Du fait des nombreux effets indésirables des BZD, leur usage comprend des interactions. Les BZD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire sévère, de syndrome d'apnée du sommeil, de myasthénie (faiblesse musculaire), d'insuffisance hépatique sévère, c'est lorsqu'il est impossible pour le foie d'assurer ses fonctions. Elles sont aussi contre-indiquées en cas d'hypersensibilité (allergie à la substance concernée). La prise des BZD est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante car ces molécules peuvent traverser la barrière foeto-placentaire et le lait maternel. Mais elles sont aussi déconseillées en association avec des myorelaxants, avec des dépresseurs du système respiratoire tels que les opiacés. L'usage des BZD doit être évité chez les personnes âgées de plus de 75 ans, du fait d'un important risque de chutes ou de fractures. Leur usage n'est pas non plus recommandé chez les moins de 15 ans. Cependant, lorsque l'usage ne peut pas être évité, il est recommandé de privilégier l'oxazépam (Seresta®) qui, par rapport aux autres molécules de cette classe, possède une demi-vie plus courte. Cette molécule va donc entraîner moins de somnolence diurne, ce qui diminue le risque de chutes. Le surdosage des benzodiazépines se caractérise par l'apparition d'hallucinations, de troubles du comportement, de confusion mentale suivie par un coma qui peut conduire à un arrêt respiratoire. En cas de surdosage, il existe un antidote, le flumazénil, c'est un antagoniste des récepteurs aux BZD. Le flumazénil a une durée d'action courte et les effets des BZD peuvent donc réapparaître après sa disparition.

Lorsqu'un patient débute un traitement par BZD, il faut le prévenir que ce n'est pas un traitement anodin. Le patient ne doit pas arrêter brutalement son traitement de BZD car cela peut entraîner des effets rebonds, un syndrome de sevrage qui se caractérise par l'apparition, d'une irritabilité, de frissons, de vertiges, de nausées, de convulsions et d'hallucinations. Dans l'objectif d'éviter la survenue de ce syndrome, l'HAS recommande un sevrage progressif en 4 à 10 semaines et un suivi médical jusqu'à 6 mois après le sevrage.

La décroissance progressive des doses doit être beaucoup plus lente chez les personnes atteintes de dépression, d'anxiété ou encore chez ceux qui consomment régulièrement de l'alcool. Le patient ne doit pas conduire après la prise sans l'avis de son médecin, il doit être informé d'une éventuelle somnolence diurne afin d'être plus vigilant. Le patient doit éviter la prise d'alcool ou de dépresseurs du système nerveux central qui vont majorer la somnolence diurne et il doit prévenir son médecin en cas de troubles du comportement. Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs BZD en même temps. Cependant, il n'est pas rare de trouver deux BZD sur la même ordonnance. Enfin, si c'est une molécule assimilée stupéfiante, il faut informer le patient de la particularité de la délivrance et de la prescription pour ne pas être pris au dépourvu (pas de renouvellement, chevauchement ou non, ordonnance sécurisée, fractionnement ou non).

La plupart des benzodiazépines ont une demi-vie très longue. C'est le cas, notamment, du bromazépam dont la demi-vie est de 20 heures. Cependant, certaines molécules ont une demi-vie plus courte et sont à privilégier surtout chez les personnes âgées pour diminuer les effets diurnes, ce qui permet de limiter le risque de chutes. Le fait d'avoir une demi-vie longue permet d'avoir des effets durables. Cependant, cela veut aussi dire que les effets indésirables vont être durables. En effet, les << Z-drugs >> ont une demi-vie qui se situe aux alentours de 6 heures et elle est de 8 heures pour l'oxazépam. L'absorption des BZD est rapide, elle se fait en 30 minutes à 2 heures selon les molécules. Ensuite, ces molécules sont métabolisées au niveau hépatique grâce au CYP3A4. Un nombre important d'entre elles donne naissance à des métabolites actifs communs avant d'être glucuroconjugés puis éliminés au niveau urinaire. D'autres encore sont directement glucuroconjugées puis éliminées (*Figure 26*).

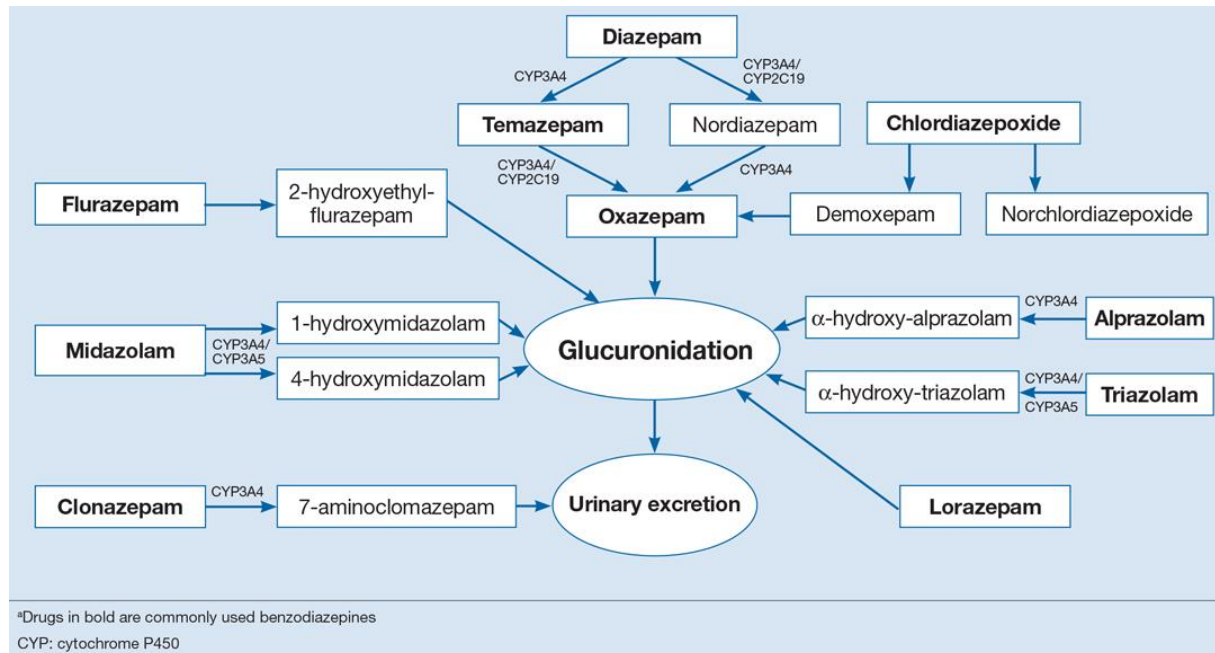


Figure 26 : Métabolisme commun des BZD (75)

II.6. Les limites de ces traitements

Comme on a pu le voir précédemment, il existe de nombreux traitements dans la prise en charge de l'insomnie. Cependant leur usage est parfois limité par certains points négatifs.

Tableau 5 : Comparaison des différents traitements de l'insomnie

	Avantages	Inconvénients
Phytothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Naturel • Nombreuses plantes hypnotiques • Peu d'effets indésirables et de contre-indications • Une plante a souvent plusieurs indications • Nombreuses formes galéniques • L'efficacité est parfois démontrée • N'entraîne pas de dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> • Beaucoup d'interactions avec les cytochromes • Peu d'usage chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant • N'est pas prise en charge • Efficacité modérée pour certaines • Entraîne la raréfaction de certaines espèces de plantes • Certaines plantes du fait de leur rareté coûtent plus cher • Oubli de prise
TCC	<ul style="list-style-type: none"> • Accessible à tous • Efficacité scientifiquement prouvée • Pas de prise tous les jours et donc pas d'oubli de prise • Peut être associée à un traitement médicamenteux • Pas de traitement à vie • Permet au patient d'acquérir des connaissances, de modifier son comportement et de discuter de son ressenti • Plusieurs manières de pratiquer une TCC • Pas de dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne peut être réalisée que par certains professionnels • Durée variable de 6 semaines à 6 mois avec de nombreuses séances (20) qui peuvent durer jusqu'à une heure • Efficacité pas immédiate • Prise en charge dépend du type de professionnel

	Avantages	Inconvénients
Mélatonine	<ul style="list-style-type: none"> • Naturellement présente dans l'organisme • Possède d'autres propriétés (thermorégulatrice ...) • Il existe de nombreux dosages • Les dosages < 2 mg peuvent être en libre accès en France • Peu d'effets indésirables • Pas de dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> • Les preuves scientifiques de l'efficacité sont rares • Les dosages ≥ 2 mg nécessitent une prescription • Toutes les spécialités ne sont pas remboursées • Les préparations doivent répondre à certains critères pour être remboursées • L'usage n'est pas justifié chez les moins de 2 ans et chez la femme enceinte • Il y a des interactions
Antihistaminiques	<ul style="list-style-type: none"> • Possèdent d'autres propriétés • Plusieurs indications • Certains sont en libre accès • Nombreuses molécules • L'efficacité est prouvée • Nombreuses formes galéniques disponibles • Pas de dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> • Nombreux effets indésirables • Nombreuses contre-indications • Certains nécessitent une prescription • Peu naturel • Les spécialités en libre accès ne sont pas remboursées • Comporte des interactions • Pas recommandés en traitement chronique
BZD	<ul style="list-style-type: none"> • Elles ont de nombreuses propriétés • Nombreuses indications • Nombreuses molécules • Généralement remboursées • Leur efficacité est prouvée • Il existe un antidote en cas de surdosage 	<ul style="list-style-type: none"> • Elles entraînent une dépendance et une tolérance • Nombreux effets indésirables • Nombreuses contre-indications • Leur usage peut être détourné • Nécessitent une prescription, parfois sécurisée pour les assimilés stupéfiants • Ne pas arrêter brutalement car risque de syndrome de sevrage

BZD		<ul style="list-style-type: none"> • Durée maximale de prescription variable • Pas recommandés en traitement chronique • Comporte des interactions • Peu naturel • Déconseillés chez la femme enceinte, allaitante et chez les plus de 75 ans
-----	--	--

En effet, comme on peut le voir dans le Tableau 5, la phytothérapie a peu d'effets indésirables. Pour une plante, il y a de nombreuses indications. Cependant, certaines ont une efficacité modérée et leur utilisation n'est pas prise en charge. Dans le cas de la TCC, elle possède de nombreux avantages. Il n'y a pas de contre-indication à sa pratique. Son efficacité est scientifiquement prouvée. En revanche, son efficacité n'est pas immédiate et le remboursement des séances dépend du type de professionnel. Concernant la mélatonine, elle possède peu d'effets indésirables et certains dosages sont disponibles en libre accès mais les preuves scientifiques de son efficacité sont rares et les dosages ≥ 2 mg nécessitent une ordonnance. Les antihistaminiques possèdent de nombreuses propriétés. Certains sont en libre accès et leur efficacité a été prouvée. Cependant, ils entraînent de nombreux effets indésirables et ont de multiples contre-indications. Enfin, les BZD ont de nombreuses propriétés. Leur efficacité a été prouvée, elles sont généralement remboursées et ont un antidote en cas de surdosage. En revanche, elles sont à l'origine de dépendance et elles entraînent beaucoup d'effets indésirables. Leur usage ne doit pas être arrêté brutalement et elles peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage. Il n'y a donc pas de classe thérapeutique miracle à l'heure actuelle. Chacune d'entre elles possèdent leurs avantages et leurs inconvénients.

II.7. Les mesures hygiéno-diététiques et rôle du pharmacien

Avant tout traitement, il convient de suivre des mesures d'hygiène du sommeil pour favoriser celui-ci. Tout d'abord, il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière mais au minimum 4 heures avant le coucher. Il faut privilégier un dîner léger mais couchez-vous sans avoir faim. Il est conseillé d'éviter la consommation de boissons excitantes et caféinées telles que le thé, le café, le soda ou encore la vitamine C. En revanche, la consommation de boissons chaudes le soir non caféinées facilite l'endormissement. Cependant, cette consommation ne doit pas être en grande quantité au risque d'entraîner une nycturie (c'est le fait de se lever la nuit pour aller uriner) et de perturber le sommeil.

Il est recommandé de préparer l'environnement, en s'assurant, dans un premier temps, qu'il n'y a pas d'appareil électronique branché ou de lumière. Il faut couper les notifications pour ne pas être réveillé pendant la nuit et il convient de mettre les appareils en mode silencieux et d'aérer la chambre. Il est essentiel d'éviter les environnements bruyants, de fermer les volets

et de s'assurer d'être dans l'obscurité. Dans le cas de forte chaleur ne pas hésiter à dormir les fenêtres ouvertes pour avoir une température plus adaptée. En effet, la température idéale de la chambre pour dormir est 19°. Il est recommandé de ne pas prendre de bain chaud avant le coucher car tout ce qui augmente la température corporelle défavorise l'endormissement. Il est indispensable d'avoir un horaire de coucher régulier (se lever et se coucher à la même heure) et de manière pas trop tardive. Cela permet de favoriser l'endormissement ainsi qu'un sommeil complet et réparateur. Il convient d'éviter les grasses matinées qui décalent le rythme du sommeil.

Il faut aussi éviter les écrans au moins 1 heure avant le coucher (ordinateur, smartphone, télévision) et éviter de fumer des cigarettes. Il faut bien choisir son lit et son matelas. Il est recommandé d'utiliser le lit uniquement pour dormir et non pour d'autres activités comme manger dans son lit ou utiliser des écrans. Il est conseillé de favoriser les activités relaxantes en fin de journée telles que la lecture, la méditation ou encore la musique douce. Il faut être attentif aux signes de fatigue comme le bâillement et les paupières lourdes et ne pas y résister. Il est conseillé de ne pas dormir avec des animaux de compagnie. Ils risquent de vous réveiller car leur rythme de sommeil est différent. Voir la lumière du soleil dès le matin permet au sommeil de se caler sur 24 heures et donc d'avoir un rythme régulier. Il est conseillé d'éviter les siestes longues (plus d'une heure) après 16 heures.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'insomnie est, d'une part, de rappeler les mesures d'hygiène au patient concernant l'environnement dans lequel il dort, sa consommation, sa pratique sportive ou encore l'usage des écrans afin de favoriser un sommeil de qualité. D'autre part, le pharmacien doit s'assurer de la compréhension du traitement (traitement de court terme ou non, renouvellement ou non, etc.), de sa posologie qui est généralement une prise 30 minutes avant le coucher, des précautions et risques du traitement (sommolence diurne le plus souvent) mais aussi rassurer le patient. Le pharmacien doit aussi informer le patient qu'il ne doit pas prendre le volant à la suite de la prise de l'hypnotique, qu'il doit éviter la consommation d'alcool et de déprimeurs du système nerveux central car ils vont favoriser une somnolence diurne et augmenter le risque de chutes. Effectivement, le patient doit être informé du risque de chute du fait de la somnolence diurne.

II.8. Les autres méthodes utilisées dans la prise en charge de l'insomnie

En dehors de tout ce que l'on vient de voir, il existe d'autres moyens pour traiter les troubles du sommeil cependant, ils sont beaucoup moins courants. On retrouve notamment la photothérapie et l'utilisation des antidépresseurs sédatifs. La photothérapie ou luminothérapie est peu connue et peu répandue. Cette méthode est pourtant bien indiquée dans le cas de syndrome d'avance ou de retard de phase (troubles du rythme circadien) chez les personnes qui travaillent de nuit mais aussi en cas de décalage horaire (76). Cela consiste à s'exposer à la lumière d'une lampe de haute intensité pendant une durée déterminée. Etant donné l'influence de la lumière sur le rythme circadien, son efficacité n'est plus à prouver. Cependant, cette efficacité repose sur le choix d'une longueur d'onde, d'une intensité et d'une durée d'exposition précise. L'utilisation de la photothérapie est déconseillée chez les patients souffrant de pathologies rétinienne.

Dans les antidépresseurs sédatifs, on retrouve notamment les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline (Laroxyl®) et la clomipramine (Anafranil®). Ce sont des dérivés de l'imipramine. Ils inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et ils ont des propriétés anticholinergiques dont découlent leurs effets indésirables. Ces molécules sont déconseillées chez les sujets âgés de plus de 75 ans du fait du risque de chutes que peut entraîner la somnolence diurne qu'elles causent. Il existe d'autres antidépresseurs qui ont des effets sédatifs tels que la mirtazapine (Norset®) ou encore l'escitalopram (Seroplex®) qui restent rarement utilisés dans ce cas-là. Leur usage n'est cependant pas recommandé chez les personnes qui souffrent d'une insomnie sans comorbidité. En effet, leur usage est à privilégier dans le cas des insomnies associées à un état dépressif.

Enfin, certaines personnes utilisent l'alcool pour induire le sommeil mais ce n'est pas un remède de l'insomnie (77). Il est vrai que l'alcool possède des propriétés sédatives qui favorisent l'endormissement. Cependant, il entraîne une perturbation des phases du cycle du sommeil et réduit ainsi la qualité de celui-ci. En effet, il provoque une diminution du temps passé en sommeil profond et donc une augmentation de celui passé en sommeil léger ce qui rend le sommeil moins réparateur. De plus, il est à l'origine de réveils nocturnes fréquents et il peut aggraver les problèmes respiratoires chez les personnes souffrant du syndrome d'apnée du sommeil. Enfin, une consommation trop régulière et excessive est source d'addiction. Effectivement, l'alcool entraîne une dépendance et un risque de syndrome de sevrage qui peut être potentiellement mortel. Ainsi, l'usage de l'alcool pour traiter l'insomnie n'est absolument pas recommandé.

III. La place du daridorexant

Les traitements vus précédemment ont pour la plupart montré leur efficacité. Cependant, leur utilisation à long terme est à l'origine de certaines inquiétudes concernant leur efficacité avec la survenue de phénomènes de tolérance, les risques encourus. De plus, certains présentent de nombreux effets indésirables mais aussi des risques à long terme. Leur potentiel de dépendance pour certains et leur utilisation chez les personnes âgées. C'est dans le but de dépasser les limites de ces traitements que la continuité des recherches a abouti à la découverte de cette nouvelle molécule le daridorexant, que nous allons voir dans cette partie.

III.1. Qu'est-ce que le daridorexant ?

Le daridorexant, dont le nom de spécialité est Quviviq®, a une structure dérivée du benzimidazole (*Figure 27*). Cette molécule a été conçue par le laboratoire Idorsia Pharmaceuticals en 2017 (78). Le laboratoire est responsable de la conception et de la supervision des études précliniques et cliniques. Cette société suisse, située aux États-Unis, a été fondée par deux français, Jean-Paul et Martine Clozel, à l'origine de la découverte d'un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (Bosentan) commercialisé en 2001. Le daridorexant a été approuvé en janvier 2022 par la FDA (Food and Drug Administration) qui est une institution américaine chargée de la surveillance des médicaments et des denrées alimentaires, c'est elle qui autorise la commercialisation des médicaments aux États-Unis. En avril 2022, la molécule a été approuvée par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) qui contrôle les médicaments dans l'Europe. C'est la première molécule de sa classe à être approuvée en Europe. D'autres molécules comme le lemborexant (Dayvigo®) et le suvorexant (Belsomra®) ont été approuvées par la FDA mais elles font encore l'objet d'essais cliniques en Europe. Le daridorexant appartient à la liste I des médicaments et il est donc soumis à la prescription médicale et ne peut être renouvelé que si le prescripteur le mentionne sur l'ordonnance. Son remboursement par la sécurité sociale se fait à hauteur de 30 %. La boîte de 30 comprimés est actuellement à 56,89 euros et sa durée de conservation est de 3 ans.

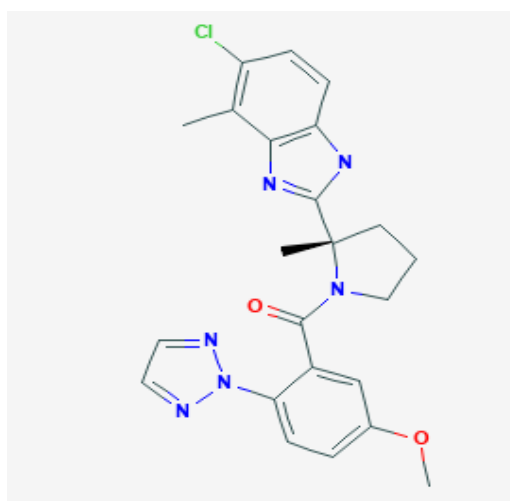


Figure 27 : Daridorexant (79)

Le daridorexant est un double antagoniste des récepteurs à l'orexine (DORA). En effet, il bloque l'action de l'orexine, un neurotransmetteur produit par le cerveau qui favorise l'éveil, en bloquant les récepteurs de l'orexine de type 1 (OX1R) et de type 2 (OX2R). Le blocage de l'éveil permet de favoriser le sommeil. Le daridorexant possède une demi-vie ciblée de 8 heures afin de limiter les effets diurnes. Le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration maximale est de 1 à 2 heures (Tmax).

Les propriétés pharmacocinétiques du daridorexant ne sont pas affectées par l'âge, le sexe, la taille ou par la présence d'une insuffisance rénale. Après la prise par voie orale, le daridorexant est rapidement absorbé et l'exposition plasmatique est proportionnelle à la dose administrée. Pour une prise de 100 mg, la biodisponibilité est de 62 % (Bd). C'est la proportion de substance active qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée. Un repas riche en matière grasse retarde le Tmax de 1 h 30 et réduit la concentration maximale de 16 % mais cela n'a aucun effet sur l'exposition totale. A la suite de l'absorption, la distribution se fait dans tout l'organisme. Le volume de distribution (VD) représente le volume dans lequel devrait se distribuer théoriquement la substance active dans l'organisme, celui du daridorexant est de 31 L. Le daridorexant se lie fortement aux protéines plasmatiques (le plasma est un liquide composé essentiellement d'eau mais aussi de globules blancs, de globules rouges, de plaquettes et de protéines), à hauteur de 99,7 %, notamment à l'albumine et plus faiblement à l'alpha-glycoprotéine acide. Le métabolisme se fait à 89 % par le CYP3A4 et les métabolites obtenus sont des alcools primaires qui sont ensuite éliminés soit par les matières fécales, à hauteur de 57 % soit par les urines à 28 %.

III.2. Les essais pré-cliniques et cliniques

Les essais pré-cliniques sont des tests qui se déroulent sur les animaux, généralement les rongeurs (rats, souris), qui permettent d'obtenir les informations nécessaires pour, par la suite, étudier une administration chez l'homme dans le cadre des essais cliniques. Le déroulement de ces essais permet d'assurer l'obtention d'un médicament efficace, stable et dont les bénéfices sont supérieurs aux risques afin de pouvoir faire, par la suite, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour commercialiser le nouveau médicament (*Figure 28*). Dans cet objectif, les essais doivent suivre certaines bonnes pratiques, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les bonnes pratiques cliniques (BPC), cela permet de garantir la fiabilité des essais réalisés. La demande d'AMM se fait auprès des autorités compétentes, au niveau national auprès de l'Agence nationale de sécurité de médicament (ANSM) et auprès de l'EMA au niveau européen.

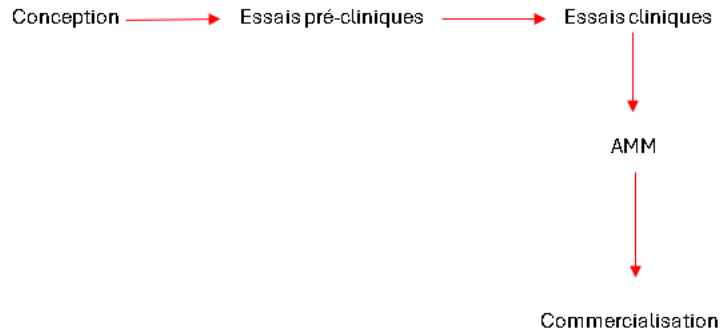


Figure 28 : Développement du médicament

Lors des essais pré-cliniques, les tests vont servir à étudier la relation dose-effet, le mécanisme d'action et la toxicité. Les essais cliniques comprennent 4 phases dont les trois premières sont avant l'AMM (80):

- La phase I : Elle se déroule sur des sujets non-malades, avec pour objectif de vérifier la tolérance de la molécule chez l'homme et d'étudier son activité pharmacologique.
- La phase II : Elle se déroule sur un petit nombre de malades et elle permet d'étudier l'efficacité et d'ajuster la dose.
- La phase III : Elle se déroule sur un plus grand nombre de malades et permet d'identifier les effets indésirables, les précautions d'emploi ainsi que les interactions afin de déterminer le rapport bénéfices/risques.
- La phase IV : Après l'autorisation de mise sur le marché, la pharmacovigilance recense tous les effets indésirables signalés.

Dans le cas du daridorexant, les essais pré-cliniques ont été menés sur des rats Wistar mâles avec des émetteurs implantés permettant ainsi la surveillance continue des cycles veille/sommeil (81). L'administration du daridorexant a permis de diminuer le temps d'éveil de 22 % par rapport aux rats non-traités avec la molécule. De plus, le daridorexant a prolongé le temps passé en sommeil paradoxal d'environ 10 minutes.

Les essais de phase I ont été dirigés par le chercheur Clemens Muehlan et menés en double aveugle, c'est-à-dire que ni les patients et ni les médecins ne savent à quel groupe appartient le patient (ils ne savent pas s'il est réellement traité ou si c'est un placebo). De plus, ces essais étaient randomisés (cela signifie qu'un groupe expérimental est comparé à un groupe témoin) et contrôlés par un placebo (préparation sans principe actif). Les 40 participants en bonne santé ont été divisés en 5 groupes et ont reçu une dose de 5, 25, 50, 100 ou 200 mg de daridorexant le matin puis ils ont été observés et contrôlés. Ainsi, les effets de la dose de 5 mg sont à peine détectables.

Cependant, dès 25 mg, il a été observé une importante diminution de la vigilance, de l'attention et un balancement accru du corps avec une réduction de la stabilité posturale. L'effet était maximal une heure après l'administration sauf pour les dosages de 100 et 200 mg, au bout d'une heure trente, de deux heures respectivement. Pour les dosages en dessous de 50 mg, les participants sont revenus à l'état initial (ils n'avaient plus de signes de somnolence) en 6 à 8 heures. En revanche, ceux aux dosages de 100 mg sont revenus à l'état initial en 8 à 10 heures et le groupe à la dose de 200 mg n'est pas complètement revenu à l'état initial à l'arrêt de la période d'observation de 10 heures. Cela signifie que, dans les conditions réelles, les dosages au-delà de 100 mg seraient à l'origine de somnolence diurne.

Ensuite, en 2019, Muehlan a mené les essais cliniques de phase II sur un groupe de 51 patients pour évaluer l'effet pharmacodynamique dose-dépendant du daridorexant et faire un ajustement de dose si nécessaire (81). Dans cet objectif, il a été administré le matin pendant 5 jours des doses de 10, 25 et 75 mg à différents groupes. C'est ainsi que pour le dosage de 10 mg, que ce soit à J1 ou à J5, il n'a pas été observé d'effets significatifs. En revanche, pour les dosages de 25 et 75 mg, il a été observé des effets une heure après l'administration que ce soit à J1 ou à J5. Ainsi, il a été constaté une diminution des fonctions motrices, cognitives et une diminution de la vitesse de phase lente (SPV ou slow phase velocity). En fait, cela correspond à la vitesse à laquelle l'œil revient vers sa cible après avoir dévié. Il a été relevé une diminution de 57 de la SPV au dosage de 25 mg et de 87 pour le dosage de 75 mg avec une ampleur similaire à J1 et à J5. De plus, il a été détecté une augmentation du balancement corporel de 154 et 476 mm pour les dosages de 25 et 75 mg respectivement. Enfin, ils ont utilisé l'échelle de somnolence Karolinska (KSS) qui permet de mesurer la somnolence diurne. Elle va de 0 à 9 et plus le chiffre est bas, plus la personne est dans un état de somnolence important. Ainsi avec les dosages de 25 et 75 mg, les effets moyens se situaient entre 1,5 et 3 sur l'échelle KSS à J1 et à J5 sans différence significative entre les jours, ce qui montre l'ampleur de la somnolence. Le retour à la ligne de base s'est fait en environ 10 heures à J1 et à J5.

Enfin, deux essais de phase III ont été menés par E.Mignot sur 930 participants (81). Ce sont des essais multicentriques en double aveugle, randomisés et contrôlés par placebo. Pour l'étude 1, les patients sont répartis en différents groupes, pour recevoir, tous les soirs pendant 3 mois, 25 ou 50 mg de daridorexant ou un placebo, pour l'étude 2, 10 ou 25 mg de daridorexant ou le placebo. Les mesures sont faites par polysomnographie au 1^{er} et au 3^e mois. Le principal critère d'évaluation est le WASO ou Wake After Sleep Onset, temps que les sujets ont passé éveillés après s'être initialement endormis et avant de se réveiller définitivement (durée d'éveil intra sommeil). Chez une personne normale, cette durée est inférieure à 20 minutes mais lorsque cette durée dépasse 5 % du temps de sommeil, on parle de troubles de maintien du sommeil. Le critère d'évaluation secondaire est le LPS ou latence d'endormissement, temps que met une personne pour s'endormir. Plus le LPS est court et plus l'endormissement est rapide. Ainsi, pour les groupes à 25 et 50 mg, il a été observé une diminution du WASO et du LPS par rapport au placebo au 1^e et au 3^e mois. Cela revient à dire que les participants ont eu moins de réveils nocturnes et que leur temps d'endormissement était plus rapide. Tous les participants ont signalé une amélioration du temps de sommeil et du score de somnolence IDSIQ ou questionnaire sur les symptômes et l'impact diurne de l'insomnie au 1^e et 3^e mois.

Au cours de l'étude 2, il n'y avait pas de différences significatives entre le placebo et les participants sous 10 mg de daridorexant. Cependant, il a été identifié une diminution du WASO pour ceux sous 25 mg sans changement significatif dans le LPS. Cela signifie qu'au dosage de 25 mg, les participants ont moins de réveil nocturne mais que le temps d'endormissement est faiblement impacté.

Tableau 6 : Récapitulatif des essais pré-cliniques et cliniques

	Population cible	Résultats
Essais précliniques	Rats Wistar	<ul style="list-style-type: none"> • Temps d'éveil diminué de 22 % par rapport aux rats non-traités • Prolongation du temps passé en sommeil paradoxal de 10 minutes.
Essais cliniques de phase I	40 sujets sains	<ul style="list-style-type: none"> • A 5 mg, les effets étaient à peine détectables • Dès 25 mg : diminution des fonctions cognitives et motrices • Effet maximal en une heure • Retour à l'état initial en 8 à 10 heures sauf pour le dosage de 200 mg (pas encore revenu à l'état initial à la fin de l'observation)
Essais cliniques de phase II	51 patients	<ul style="list-style-type: none"> • A 10 mg : il n'a pas été observé d'effets significatifs à J1 et à J5 • A 25 et 75 mg : présence d'effets significatifs en une heure, que ce soit à J1 ou à J5 avec une diminution de la SPV, une augmentation du balancement corporel et une diminution des scores sur l'échelle de KSS
Essais cliniques de phase III	930 patients	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les groupes de 25 et 50 mg, il a été observé une diminution du WASO et du LPS par rapport au placebo au 1e et au 3e mois • Pour le groupe à 10 mg, il n'y avait pas de différence significative avec le placebo au 1e et au 3e mois

C'est grâce à ces essais qu'a pu être déterminé le dosage minimal efficace et ainsi définir à quel dosage se présenterait la molécule commercialisée (25 et 50 mg). Cela a aussi permis de comprendre le métabolisme de la molécule, de savoir en combien de temps apparaissent les premiers effets (une heure) et combien de temps il faut pour revenir à l'état de base (en 8 à 10 heures selon le dosage).

Selon l'article de la revue *Prescrire* publiée en Mai 2023, les patients étaient pré-sélectionnés pour pouvoir participer aux essais. En effet, un certain nombre de profils étaient exclus des essais. C'est le cas des personnes souffrant de troubles psychiques aigus, d'idées suicidaires, de troubles du comportement ainsi que ceux qui consomment de façon importante de l'alcool, du café et de la drogue. De plus, selon cet article l'efficacité du daridorexant est très modeste puisqu'il n'apporte en moyenne que 20 minutes de sommeil en plus et n'améliore pas la qualité du sommeil. Selon cet article << *il semble plus prudent d'en rester aux somnifères déjà connus* >> du fait de l'absence de recul vis-à-vis des effets indésirables. Cependant, c'est le principe même de la phase IV des essais cliniques qui ont lieu après la mise sur le marché. Ils permettent de déclarer tous les effets indésirables et notamment les plus graves permettant ainsi un renouvellement ou non de l'AMM. En plus, compte tenu des effets de dépendance et de syndrome de sevrage et bien d'autres encore, de molécules déjà connues comme les BZD on ne peut pas dire qu'ils sont plus prudents à utiliser.

Pour vérifier l'efficacité du daridorexant à long terme, une étude d'un an a été menée au Japon. Cette étude a concerné 154 patients insomniaques qui ont été divisés en deux groupes (82). Un groupe de 52 personnes ayant reçu le dosage de 25 mg et un groupe de 102 personnes ayant reçu le dosage de 50 mg. Il a été conclu, à la fin de cette étude, que l'amélioration du sommeil s'est maintenue jusqu'à la 52^e semaine dans les deux groupes. On peut donc dire que l'efficacité du daridorexant est constante dans le temps et qu'il n'entraîne pas de phénomène de tolérance.

III.3. Les indications et la place du daridorexant dans le traitement de l'insomnie

Le daridorexant est indiqué dans le traitement de l'insomnie chronique avec des conséquences diurnes importantes, chez les personnes rencontrant des difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil mais aussi chez qui, l'utilisation d'autres traitements médicamenteux ou non ne s'est pas révélée efficace ou suffisante. C'est un traitement pour l'adulte en deuxième intention (83). Le daridorexant est la seule thérapeutique médicamenteuse à avoir l'AMM pour un traitement chronique de l'insomnie. En effet, les autres hypnotiques doivent être utilisés sur une courte période. En revanche, le traitement de première intention de l'insomnie chronique est la TCC qui peut être seule ou en association avec un traitement tel que le daridorexant ou la mélatonine (Annexe 2). En l'absence d'amélioration il faudra changer d'hypnotique et/ou se rendre dans un centre du sommeil pour évaluer la thérapeutique.

La place du Daridorexant dans la prise en charge de l'insomnie se situe en deuxième intention lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ne se sont pas révélées suffisantes, que les symptômes sont présents depuis au moins trois mois et qu'ils ont un impact significatif sur la vie quotidienne du patient. Il peut aussi être prescrit à la suite d'un échec avec un autre traitement médicamenteux.

III.4. La posologie du daridorexant

La posologie du daridorexant est d'une prise de 25 ou 50 mg le soir, 30 minutes avant le coucher, par voie orale, avec ou sans nourriture, mais la prise d'un repas copieux peut réduire l'effet sur l'endormissement (84). La posologie maximale est de 50 mg par jour. Le traitement peut être interrompu sans diminution progressive de dose (pas de syndrome de rebond ou de syndrome de sevrage). En cas d'oubli, il ne faut pas prendre la prise pendant la nuit car les effets durent entre 8 et 10 heures et il y a un risque important de somnolence diurne qui peut s'accompagner de chutes ou d'accidents. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire. En revanche, chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée, la posologie recommandée est de 25 mg par prise et par jour. Chez les personnes souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, le daridorexant n'a pas été étudié et n'est pas recommandé. Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale même sévère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas d'association avec un inhibiteur modéré du CYP450 (cytochrome), la posologie recommandée est de 25 mg par prise et par jour. Chez les personnes de plus de 65 ans, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire. Cependant, les données et les études sont limitées chez les plus de 75 ans. Si nécessaire, le daridorexant doit donc être administré avec précaution. Il n'y a pas eu d'études sur l'efficacité et la sécurité du daridorexant chez l'enfant. Ainsi, son administration chez eux n'est pas recommandée.

Dans les essais cliniques, des doses pouvant aller jusqu'à 200 mg ont été administrées à certains sujets, soit quatre fois la dose maximale recommandée. Aux doses supra-thérapeutiques, il a été observé plus d'effets indésirables (somnolence diurne importante, faiblesse musculaire) sans pour autant avoir plus d'efficacité. Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage.

III.5. Les effets indésirables

Etant donnée la commercialisation récente du daridorexant, les effets indésirables sont peu connus sur le long terme. Cependant, certains sont déjà bien connus à court terme (84). En effet, il est possible, qu'en conséquence de la prise du daridorexant, le patient éprouve de la fatigue, des sensations de vertiges, de nausées ou encore de céphalées. Ce sont les effets indésirables les plus fréquents et ils représentent un patient sur mille (84). Il est aussi envisageable de souffrir d'autres effets indésirables, moins fréquents, tels que des hallucinations ou une paralysie du sommeil. La majorité des effets indésirables sont d'une intensité faible à modérée. L'existence d'une relation entre la dose et la sévérité des effets indésirables n'a pas été prouvée. Les effets indésirables sont similaires chez le sujet âgé et chez les jeunes adultes.

Lors des essais de phase II il a été rapporté de la somnolence chez 3 % des sujets traités par daridorexant 25 et 50 mg. Cependant, il a aussi été rapporté chez 2 % des sujets sous placebo. Etant donné que ces personnes souffrent d'insomnie, il n'est pas étonnant que les patients sous placebo ressentent de la somnolence pendant la journée si ceux-ci n'ont pas dormi pendant la nuit. Une paralysie du sommeil a été observée chez 0,5 % des sujets sous

daridorexant 25 et 50 mg contre aucun cas avec le placebo. Des hallucinations ont été observées chez 0,6 % des sujets recevant le daridorexant, généralement au cours des premières semaines de traitement, contre aucun pour ceux recevant le placebo.

Dans l'objectif d'approfondir les connaissances sur les effets indésirables à long terme que peut entraîner le daridorexant, une étude a été publiée en août 2024 (85). Cette étude a été menée de l'année 2022 à 2023 et elle se base sur les données de la FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System), un équivalent de la pharmacovigilance aux Etats-Unis. Lors de cette étude, 1318 évènements liés au daridorexant ont été repérés. Cela a permis d'identifier de nouveaux effets indésirables telles que les terreurs nocturnes, l'apparition d'idées suicidaires ou encore la survenue de troubles de l'alimentation.

La déclaration des effets indésirables après la mise sur le marché est importante. Elle est liée aux essais de phase IV et cela permet une surveillance continue du rapport bénéfices/risques dans l'objectif du renouvellement de l'AMM. Ainsi, tous les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les effets indésirables par le système national de déclaration c'est-à-dire, la pharmacovigilance. La déclaration peut se faire directement sur le site internet, par téléphone ou encore par mail. Les patients peuvent aussi faire leur propre déclaration.

III.6. Les interactions

Bien qu'il ait été prouvé que le daridorexant est efficace et que les bénéfices sont supérieurs aux risques, ce n'est pourtant pas un traitement anodin. En effet, comme la majorité des traitements qui existent, le daridorexant pourrait être à l'origine d'interactions. Son utilisation dans certains cas est contre-indiquée ou peut nécessiter des précautions. C'est ainsi que le daridorexant est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité (allergie), chez les personnes souffrant de narcolepsie mais aussi en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (84).

Le daridorexant est déconseillé en association avec l'alcool, qui est aussi un dépresseur du système nerveux central et cela risque d'entraîner une addition d'effets, mais aussi avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4, chez les enfants car il n'y a pas eu d'études réalisées, de même que pour la femme enceinte. Chez la femme allaitante, une étude sur 10 femmes prenant le daridorexant 50 mg a montré que l'on retrouve 0,02 % du daridorexant dans le lait maternel. Il est donc recommandé d'arrêter le daridorexant pendant l'allaitement afin que le nourrisson ne soit pas exposé à la substance.

Dans certaines situations, le daridorexant peut être utilisé mais nécessite des précautions. C'est le cas chez les personnes âgées de plus de 75 ans qui sont plus fragiles et dont les chutes peuvent avoir de graves conséquences, même s'il n'a pas été montré une augmentation du risque de chutes par rapport aux jeunes adultes prenant du daridorexant.

Il faut faire attention durant la conduite de véhicule et de machines lourdes, surtout lors des premiers jours de traitement. En cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, il est conseillé de faire preuve de prudence car cela peut avoir un effet potentiellement additif, il peut même être envisagé un ajustement de posologie. Chez les personnes souffrant de dépression, il a été rapporté une augmentation de la dépression et des

actes suicidaires. Le daridorexant est à utiliser avec prudence chez les personnes souffrant de comorbidités psychiatriques car les données sont limitées pour cette population. Chez les personnes atteintes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la molécule n'a pas été étudiée. Cependant, dans le cadre du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), son utilisation n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des apnées (suspension momentanée de la respiration), hypopnées (diminution de l'amplitude de respiration). L'utilisation du daridorexant doit se faire avec prudence chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique sévère et la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée le soir.

Tableau 7 : Récapitulatif des données sur le daridorexant

Indication	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'insomnie chronique
Mécanisme	<ul style="list-style-type: none"> • DORA
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> • 25 ou 50 mg, trente minutes avant le coucher
Effets indésirables fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Sensation de vertiges • Nausées • Céphalées
Effets indésirables peu fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Hallucinations • Paralysie du sommeil
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Narcolepsie • Hypersensibilité • Inhibiteurs puissants du CYP 3A4
Associations déconseillées	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 • Enfants

Associations déconseillées	<ul style="list-style-type: none"> • Femme enceinte • Femme allaitante
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> • Personnes âgées (> 75 ans) • Conduite de véhicules et de machines lourdes • Autres dépresseurs du système nerveux central • Comorbidités psychiatriques • BPCO • Insuffisance hépatique sévère • Jus de pamplemousse
Antidote	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun

III.7. Les limites du traitement

Le traitement par daridorexant, malgré son efficacité prouvée, son utilisation possède néanmoins des limites. Tout d'abord, comme c'est un nouveau traitement et qu'il vient tout juste d'être mis sur le marché, son utilisation sur plusieurs années et ses conséquences sur l'organisme sont donc peu connues à long terme. De plus, il reste encore certaines populations chez lesquelles la prise n'est pas possible ou pas recommandée. C'est le cas de la femme enceinte, de la femme allaitante, de l'enfant et des personnes âgées. Ce sont des populations, chez qui, déjà les possibilités thérapeutiques sont limitées. D'autre part, ses contre-indications avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et chez les personnes souffrant de narcolepsie peuvent limiter sérieusement son usage. Enfin, il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage. En revanche, contrairement à certaines classes de médicaments déjà connues dans cette pathologie, le daridorexant n'entraîne pas de dépendance, d'accoutumance ni de syndrome de sevrage et il ne nécessite donc pas une diminution progressive de dose.

Tableau 8 : Avantages et inconvénients du daridorexant

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de dépendance, ni d'accoutumance • Pas de syndrome de sevrage • Pas de diminution de dose par palier • Pas besoin d'une ordonnance sécurisée • Offre une nouvelle possibilité en cas d'impasse thérapeutique • Pris en charge • Efficacité prouvée (modérée) • Seule molécule qui a l'AMM en traitement chronique de l'insomnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'antidote en cas de surdosage • Usage limité chez certains patients (femme enceinte, enfant) • Nombreuses interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 • Les données sont limitées • Nécessite une ordonnance • Peu de connaissances sur les effets à long terme • La prise d'un repas copieux peut altérer son efficacité • En cas d'oubli, la prise ne peut avoir lieu la nuit

On peut donc dire que l'usage du daridorexant peut être utile mais elle n'est pas sans danger comme c'est le cas pour tous les médicaments. Cependant, son impact sur la vie quotidienne peut s'avérer moins gênant que le recours à d'autres molécules déjà commercialisées et bien connues telles que les benzodiazépines. Le daridorexant ne va pas révolutionner la prise en charge de l'insomnie mais il peut être utile dans certaines situations.

Conclusion

L'insomnie est une pathologie très répandue en France. Elle représente un vrai problème de santé publique. Chaque année, l'insomnie touche toujours plus de personnes. Il est primordial d'en identifier la cause mais aussi de la traiter. L'insomnie peut favoriser la survenue d'autres pathologies telles que le diabète de type 2. Elle a un impact important sur la vie quotidienne, que ce soit sur le plan professionnel ou social. Le diagnostic de l'insomnie repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient. Il existe différents types d'insomnies et il est important de pouvoir les différencier.

La prise en charge de l'insomnie comporte de nombreuses possibilités mais le choix du traitement dépend notamment du type d'insomnie dont le patient souffre mais aussi de l'état physiologique de celui-ci ainsi que des contre-indications et des interactions liées à ce traitement. Dans tous les cas, le traitement de première intention repose sur les mesures d'hygiène du sommeil (horaire du coucher, environnement, consommation ...). Si cela ne suffit pas, il est possible de mettre en place une TCC qui peut être associée ou non à un hypnotique de courte durée.

Les traitements habituels de l'insomnie bien qu'ils soient efficaces et présentent de nombreux avantages, comportent aussi de nombreuses limites. En effet, les benzodiazépines sont à l'origine de dépendance, certaines nécessitent une ordonnance sécurisée. L'arrêt de leur usage exige une diminution par palier du fait du potentiel syndrome de sevrage qu'elles peuvent induire. La plupart de ces traitements ne peuvent pas être utilisés chez certaines populations (femme enceinte, femme allaitante). Ils comportent de nombreuses interactions et effets indésirables et leur AMM comprend un usage uniquement à court terme. Cependant, bien que la pratique de la TCC soit peu répandue, elle comporte peu de risques et elle peut être pratiquée par tout le monde. En revanche, son efficacité n'est pas immédiate et sa prise en charge dépend du type de professionnel de santé qui la dirige.

Afin de dépasser ces limites, les recherches scientifiques ont continué et elles ont abouti à la découverte du daridorexant. C'est la première molécule de sa classe à être approuvée par l'EMA et c'est la seule qui possède l'AMM pour un traitement chronique de l'insomnie. Selon les études réalisées, c'est une molécule qui se révèle modérément efficace mais qui ne présente pas de phénomènes de dépendance. Le daridorexant n'est ni curatif, ni révolutionnaire et ce n'est pas non plus un traitement que l'on peut utiliser en première intention. Sa place dans la prise en charge de l'insomnie est en deuxième intention, après l'échec d'un ou plusieurs traitements médicamenteux ou non, chez une personne qui présente des symptômes depuis au moins 3 mois et dont l'impact se fait ressentir de manière importante la journée. C'est la seule molécule qui possède l'AMM pour utilisation chronique dans le traitement de l'insomnie ; Le daridorexant permet d'offrir une nouvelle possibilité de traitement chez les personnes en situation d'impasse thérapeutique. Cette molécule possède peu d'effets indésirables cependant, ses effets à long terme, ne sont pas bien connus à l'heure actuelle. Le daridorexant ne nécessite pas d'arrêt par palier. Etant donné que son métabolisme est lié aux cytochromes CYP3A4, il va y avoir de nombreuses molécules qui vont interagir avec celle-ci et qui vont avoir un impact sur son efficacité.

Malheureusement, le daridorexant ne permet pas de répondre aux problèmes de certaines populations déjà limitées en possibilité thérapeutique puisque celui-ci ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte, la femme allaitante ou encore l'enfant.

Pour conclure cette thèse, on peut affirmer que le daridorexant est une molécule utile dans certaines situations. Cependant, les connaissances sur le sommeil doivent encore évoluer pour parvenir à trouver un traitement totalement efficace, comportant le moins de risques possible pour le patient.

Références bibliographiques

1. Kroker K. Insomnia, Medicalization, and Expert Knowledge. *Can Bull Med Hist.* avr 2022;39(1):37-71.
2. Sommeil.org. 2024 [internet]. [cité 20 mai 2024]. Rôle du sommeil. Disponible sur: <https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/role-du-sommeil/>
3. Huret L. Physiologie du sommeil et hospitalisation. *L'aide-Soignante.* 1 avr 2021;35(226):10-2.
4. Haute autorité de santé [internet]. 2007 [cité le 17 novembre 2023]. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
5. Sarraï F, de Castro Manglano P. The insomnia. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30 Suppl 1(1):121-34.
6. INVS. Institut National du Sommeil et de la Vigilance [internet]. [cité 17 mai 2024]. Tout savoir sur le sommeil. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil/>
7. National heart lung and blood institute. Your Guide to Healthy Sleep. *Healthy Sleep.* janv 2011;1(11):1-63.
8. Magnin P. Claude Bernard university Lyon 1. 1996 [cité 21 mai 2024]. Le sommeil du 3e type. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/print.php>
9. Eryk. Comprendre le sommeil – Somnidôme [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://somni-dome.com/comprendre-le-sommeil-2/>
10. Arizona state university. ASU. 2024 [cité 10 nov 2024]. Bâtonnets et cônes | Ask A Biologist. Disponible sur: <https://askabiologist.asu.edu/batonnets-et-cones>
11. Raza A, Jost S, Iodice M, Dumortier D. L'influence des cellules ipRGCs sur la perception de la luminosité. *Médecine Sommeil.* 1 déc 2023;20(4):247.
12. Lacour B, Belon JP. *Physiologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 512 p. (Les cours de L2-M2 pharma).
13. Srruhh. Circadien rythm [Internet]. 2019 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Circadian_rhythm.svg
14. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. *Physiologie de l'horloge biologique.* La Presse Médicale. nov 2018;47(11-12):964-8.
15. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne. *médecine/sciences.* 1 août 2012;16(5):504.
16. de Wilde A. IEDM. 2019 [cité 1 juill 2024]. Les mécanismes de régulation du sommeil. Disponible sur: <http://www.iedm.asso.fr/dossiers-scientifiques/>
17. Institut européenne de diététique et de micronutrition [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Les mécanismes de régulation du sommeil. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/>

18. Ruppert E, Kilic-Huck U. Diagnostic et comorbidités des troubles du rythme veille-sommeil. *Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):969-76.
19. Dental sleep medicine [internet]. Oniris. [cité 10 nov 2024]. Apnée du sommeil. Disponible sur: <https://www.oniris-ronflement.fr/apnee-du-sommeil/>
20. Benoist G, Collège national hospitalier et universitaire de chirurgie pédiatrique, éditeurs. *Pédiatrie*. 9e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2023. 1-978 p. (Les référentiels des collèges).
21. Dauvilliers Y. Orphanet [internet]. 2020 [cité 16 juill 2024]. Syndrome du rythme différent de 24h. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/73267>
22. AASM. International Classification of Sleep Disorders [Internet]. [cité 18 sept 2024] American Academy of Sleep Medicine – Association for Sleep Clinicians and Researchers. Disponible sur: <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/>
23. Bertrand A, Epelbaum S, Denier C. *Neurologie*. [4e édition]. France: Elsevier Masson; 2017. 475 p.
24. Réseau Morphée [internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. Agenda du sommeil de 3 à 10 ans. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/agenda-du-sommeil-de-3-a-10-ans.html>
25. Lemoine P. Hypnotiques. *EMC - Psychiatr*. janv 2004;1(1):1-11.
26. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella JP, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. *Revue d'épidémiologie Santé Publique*. 1 déc 2011;59(6):409-22.
27. Ameli [internet]. 2023 [cité 12 nov 2023]. Insomnie de l'adulte : quelles sont les causes ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants>
28. Myriam Albai. Sleepie [internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. Quel temps de sommeil en fonction de l'âge ? Disponible sur: <https://www.sleepie.fr/sommeil/temps-sommeil-age>
29. Carte du monde des fuseaux horaires [Internet]. Voyage - Carte - Plan. 2016 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://evasion-online.com/cartes-et-plans/carte-du-monde-des-fuseaux-horaires>
30. Réseau morphée [internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Sommeil et travail. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/troubles-rythme-circadien/sommeil-et-travail>
31. Masson R. Comprendre le lien entre l'insomnie et la dépression [Internet]. *Somnologie*. 2023 [cité 11 sept 2024]. Disponible sur: <https://somnologie.fr/insomnie-et-depression/>
32. Runge MS, Greganti AM. *Netter's internal medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2009. 1-1448 p.
33. Olivier Véronique. *Troubles psychotiques: troubles schizophréniques et troubles délirants chroniques*. AKOS Traité Médecine. 1 janv 1998;1(1):1-8.
34. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Pharmacotherapy*. janv 2016;36(1):84-98.
35. Valnet J. *La phytothérapie: se soigner par les plantes*. Paris: Maloine; 2001. 639 p.

36. Conservation Nature [internet]. 2024 [cité 25 sept 2024]. Encyclopédie des Plantes en ligne 2024 - Botanique. Disponible sur: <https://www.conservation-nature.fr/plantes/>
37. European medicine agency [internet]. 2016 [cité le 31 mai 2024]. Herbal monograph on *Valeriana officinalis*. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf
38. LAROUSSE. 2024 [cité 10 nov 2024]. Types d'inflorescences. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Types_dinflorescences/1003568
39. European medicine agency [internet]. 2016 [cité le 31 mai 2024]. Herbal monograph on *Crataegus* spp. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf
40. European medicine agency [internet]. 2014 [cité le 31 mai 2024] Herbal monograph on *Passiflora incarnata*. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba-en.pdf>
41. European medicine agency [internet]. 2015 [cité le 31 mai 2024] Herbal monograph on *Eschscholzia californica*. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholtzia-californica-cham-herba_en.pdf
42. European medicine agency [internet]. 2014 [cité le 31 mai 2024]. Herbal monograph on *Humulus lupulus* L. Disponible sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos-revision-1_en.pdf
43. European medicine agency [internet]. 2013 [1 juin 2024]. Herbal monograph on *Melissa officinalis* L. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf
44. European medicine agency [internet]. 2018 [cité 9 juill 2024]. Melilotus officinalis-médicament à base de plantes. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/meliloti-herba>
45. Plantes sauvages médicinales [Internet]. Tela Botanica. 2021 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/2021/01/plantes-sauvages-medicinales-les-50-plantes-essentielles-et-leurs-usages/>
46. Fonteneau JM. La phytothérapie au service du patient insomniaque. Actual Pharm. 1 sept 2019;58(588, Supplement):14-6.
47. Boutefnouchet S. Pharmacognosie: obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. 1-504 p. (Les cours de L2-M2 pharma).
48. European medicine agency [internet]. 2012 [cité le 31 mai 2024] Herbal monograph on *Lavandula angustifolia*. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum_en.pdf
49. Benkliron Paul. Royal college of psychiatrists. 2022 [cité 3 juin 2024]. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Disponible sur: [https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/translations/french/la-thérapie-cognitivo-comportementale-\(TCC\)](https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/translations/french/la-thérapie-cognitivo-comportementale-(TCC))

50. Philipp Heckert. Consulter en TCC. 2024 [cité 10 nov 2024]. Les TCC. Disponible sur: <https://www.philippeheckert.fr/consulter-en-tcc.html>
51. Anses [internet]. 2018 [cité 7 juill 2024]. L'Anses: consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments>
52. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurol Engl Ed.* 1 sept 2022;37(7):575-85.
53. Claustrat B. Mélatonine : aspects biochimiques, physiologiques et pharmacologiques. *Médecine Sommeil.* 1 sept 2020;17(3):177-94.
54. Synthèse [internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. mélatonine. Disponible sur: https://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/synth.html
55. Rn BIO [internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. La régulation du cycle cellulaire. Disponible sur: https://rnbio.sorbonne-universite.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction
56. ANSM [internet]. 2018 [cité 5 juin 2024]. ANSM cadre réglementaire des préparations à base de mélatonine. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine>
57. Base de données publique du médicament [internet]. 2018 [cité 5 juin 2024]. SLENYTO 1mg. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64061763#>
58. Servettaz A. Immunopathologie. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022. 1-400 p. (Les référentiels des collèges; vol. 3).
59. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. 1-207 p. (Prépa pharma; vol. 1).
60. Dupuis G, Vaugeois JM. Les effets anti-H1 intéressants dans les insomnies de maintien. *L'Encéphale.* 1 févr 2020;46(1):80-2.
61. Base de données publique du médicament [internet]. 2021 [cité 8 juill 2024]. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYLAMINE. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68781121&typedoc=N&typedoc=R>
62. Structure de la doxylamine [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Doxylamine_Structure.svg
63. Structure de l'hydroxyzine [Internet]. 2009 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hydroxyzine.svg>
64. Cardiologie. 2024 [cité 10 nov 2024]. Electrocardiogramme ecg définition fonctionnement et risques. Disponible sur: <https://www.tpsearchtool.com/images/electrocardiogramme-ecg-definition-fonctionnement-et-risques-de-images>
65. Structure alimémazine [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alimemazine.svg>

66. Guerlais M, Leeuws LM, Sallenave-Namont C, Rousselet M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Mésusage des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre. *Therapies*. 1 mars 2021;76(2):177.
67. Structure oxoméazine [Internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxomemazine.svg>
68. Structure prométhazine [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Promethazine.svg>
69. Structure dimenhydrinate [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diphenhydramine.svg>
70. Prévenir les risques de torsades de pointes [Internet]. OMEDIT. 2024 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/prevenir-les-risques-de-torsades-de-pointes-omedit-aquitaine-septembre-2016/>
71. European union drugs agency [internet]. 2006 [cité 7 juin 2024]. Benzodiazepines drug profile. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_fr
72. Structure diazepam [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diazepam_structure.svg
73. Bonnay M, Soeiro T, Megard R, Micallef J, Rolland B, Chappuy M. Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 oct 2021;179(8):748-56.
74. Meddispar. 2024 [cité 10 nov 2024]. Conditions de délivrance des assimilés stupéfiants. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2022/Meddispar-mise-a-jour-du-tableau-recapitulatif-des-conditions-de-delivrance-des-assimiles-stupefiants>
75. Behnoush B, Sheikazadi A, Bazmi E, Fattahi A, Sheikazadi E, Anary S. Benzodiazepines Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1 avr 2015;94:e640.
76. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. *Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):1003-9.
77. Masson R. Les effets de l'alcool sur l'insomnie [Internet]. *Somnologie*. 2023 [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://somnologie.fr/alcool-et-insomnie/>
78. Markham A. Daridorexant: First Approval. *Drugs*. avr 2022;82(5):601-7.
79. PubChem [internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. Daridorexant. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91801202>
80. Inserm [internet]. [cité 24 août 2024]. Les essais cliniques, Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
81. Ziemichód W, Grabowska K, Kurowska A, Biała G. A Comprehensive Review of Daridorexant. *Molecules*. 16 sept 2022;27(18):6041.
82. Uchimura N, Ozone M, Suzuki M, Taniguchi M, Kuriyama K, Togo O, et al. Long-term safety and efficacy of daridorexant in Japanese patients with insomnia disorder. *Sleep Med*. 1 oct 2024;122(7):64-70.

83. Haute autorité de santé [Internet]. 2023 [cité 8 août 2023]. QUVIVIQ (daridorexant) - Insomnie chronique. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3443615/fr/quviviq-daridorexant-insomnie-chronique
84. Base de données publique du médicament [internet]. 2022 [cité 21 juin 2024]. QUVIVIQ 25 mg. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67801165>
85. Wang Q, Zhou Q, Du Z, Lu R, Jiang Y, Zhu H. Clinical safety of daridorexant in insomnia treatment: Analysis of FDA adverse event reports. *J Affect Disord.* 1 oct 2024;362(1):552-9.

Annexes

Annexe 1. Critères diagnostics du DMS-5.....	91
Annexe 2. Stratégie thérapeutique de l'insomnie chez l'adulte.....	92
Annexe 3. Recommandations pour bien dormir	93

Annexe 1. Critères diagnostics du DMS-5

A. La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants :

- difficulté à initier le sommeil ;
 - difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des éveils fréquents ou problèmes à se rendormir après un éveil nocturne ;
 - réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir.
-

B. Les difficultés de sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants :

- fatigue ou manque d'énergie ;
 - somnolence diurne ;
 - difficultés cognitives (ex. : attention, concentration, mémoire) ;
 - perturbation de l'humeur (ex. : irritabilité, dysphorie) ;
 - problème occupationnel ou académique ;
 - problème interpersonnel ou social.
-

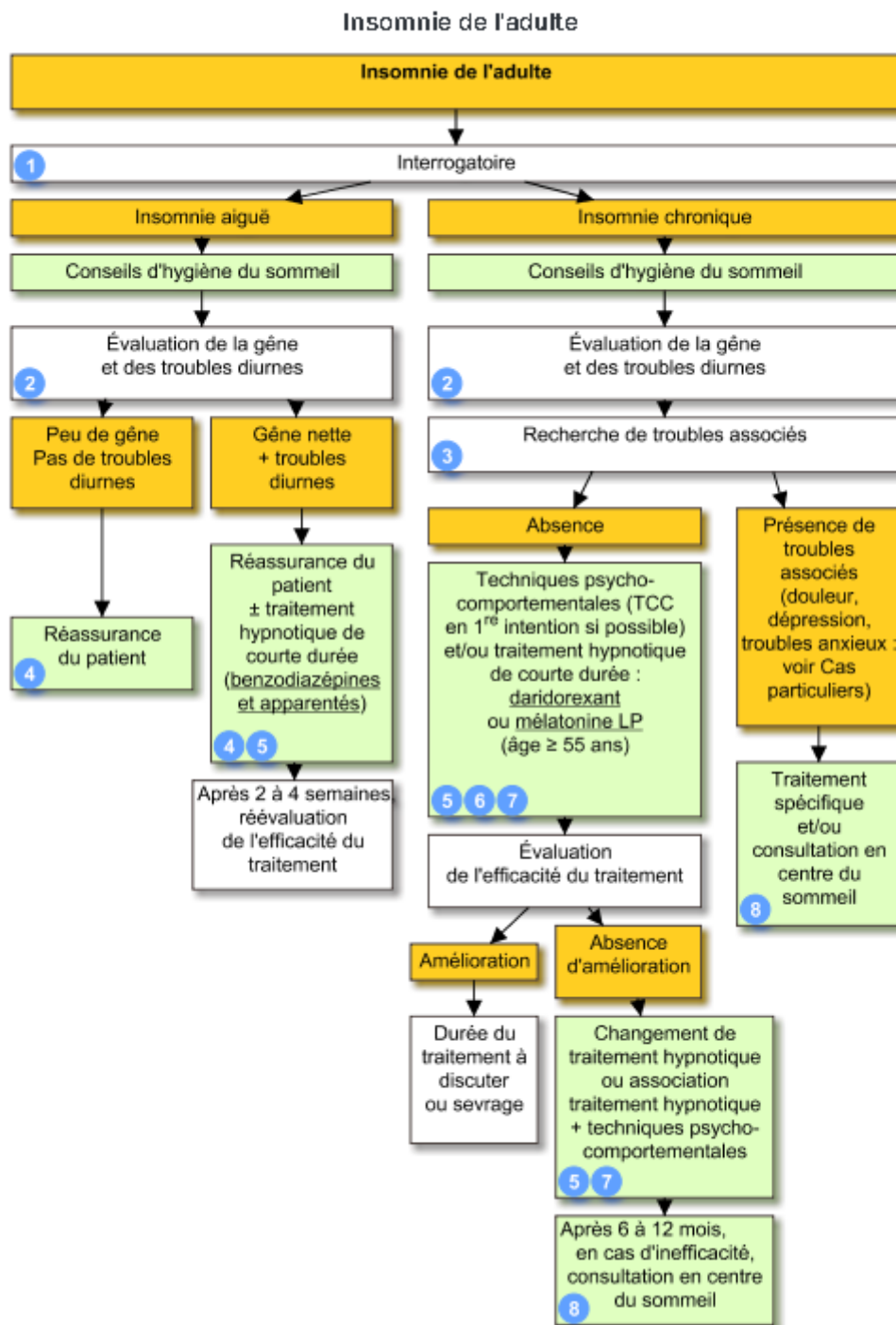
C. L'insomnie est présente au moins trois nuits par semaine

D. L'insomnie est présente au moins pour une durée de trois mois

E. Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir

F. L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble médical ou psychiatrique ; et n'est pas attribuable aux effets d'une substance ou d'une médication.

Annexe 2. Stratégie thérapeutique de l'insomnie chez l'adulte




Annexe 3. Recommandations pour bien dormir

10 recommandations pour bien dormir

INSTITUT NATIONAL DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE

Bien dormir passe par des règles d'hygiène du sommeil simples. Appliquer ces conseils quotidiennement réduit les difficultés de sommeil et augmente la qualité des nuits.



Respectez votre rythme et vos besoins de sommeil.

Maintenez des horaires de lever et de coucher réguliers, aussi bien en semaine qu'en week-end.

Exposez-vous à la lumière du jour en particulier le matin, pour aider à réguler votre horloge biologique.

Pratiquez une activité physique régulière pour garantir le bon fonctionnement de l'horloge biologique et augmenter la pression de sommeil. Arrêtez de préférence 3h à 4h avant l'heure du coucher.

Modérez la consommation d'excitants (café, thé, coca, boissons énergisantes) et n'en absorbez plus après 14h.

Le soir, afin de prévenir les fringales nocturnes, ne sautez pas le dîner mais évitez les plats trop gras et difficiles à digérer.

Privilégiez une activité calme le soir (musique douce, lecture, relaxation, activités manuelles).

Aménagez-vous une chambre propice au sommeil : obscurité, silence, température entre 18 et 20°C.

Déconnectez-vous 1h avant de vous coucher (éteindre smartphone, tablette, ordinateur) et laissez les écrans éteints jusqu'au lendemain matin.

Gardez un temps limité au lit pour maintenir l'association : lit = sommeil. Si vous ne dormez pas sortez du lit.

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.

[La place du daridorexant dans le traitement de l'insomnie]

L'insomnie touche de nombreuses personnes dans le monde et elle a des conséquences importantes sur la vie quotidienne de ceux qui en souffrent. Il existe de multiples traitements (benzodiazépines, thérapie cognitivo-comportementale, phytothérapie) qui ne sont cependant pas des traitements chroniques de l'insomnie et qui possèdent des effets indésirables. Le daridorexant (Quviviq®), double antagoniste des récepteurs à l'orexine, est la seule molécule qui possède l'AMM pour un traitement chronique de l'insomnie. Il entraîne peu d'effets indésirables. C'est un traitement qui peut s'avérer utile dans certaines situations mais il n'est pas révolutionnaire et ses effets à long terme restent peu connus.

Mots-clés : [insomnie, chronique, daridorexant, orexine, effets indésirables]

[The role of daridorexant in the treatment of insomnia]

Insomnia affects a large number of people worldwide and has significant consequences on the daily lives of those who suffer from it. Multiple treatments exist (benzodiazepines, cognitive-behavioural therapy, herbal medicine) that are not, however, chronic treatments of insomnia and come with many side effects. Daridorexant (Quviviq®), a dual antagonist of orexin receptors, is the only molecule that has received marketing authorization for the chronic treatment of insomnia. It causes few side effects. It is a treatment that can be very useful in certain situations, but is not revolutionary, and its long-term effects remain largely unknown.

Keywords : [insomnia, chronic, daridorexant, orexin, side effects]

