

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2035

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

David FARDIN

**PRESCRIPTIONS CHRONIQUES D'HYPNOTIQUES, CONSEILS À L'OFFICINE ET
SEVRAGE**

Thèse soutenue publiquement le 8 juin 2016

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean Edouard GAIRIN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean Edouard GAIRIN
1er assesseur : Monsieur le Docteur Michel BOURROUSSE
2ème assesseur : Madame le Docteur Elisa BOUTET

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P	Mme ARÉLLANO C. (*)
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Mme AUTHIER H
Mme JUILLARD-CONDAT B	M. BERGÉ M. (*)
M. PUISSET F	Mme BON C
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	M. BOUJILA J (*)
Mme THOMAS F	Mme BOUTET E
	M. BROUILLET F
	Mme CABOU C
	Mme CAZALBOU S (*)
	Mme CHAPUY-REGAUD S
	Mme COSTE A (*)
	M. DELCOURT N
	Mme DERAEEVE C
	Mme ÉCHINARD-DOUIN V
	Mme EL GARAH F
	Mme EL HAGE S
	Mme FALLONE F
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A
	Mme GIROD-FULLANA S (*)
	Mme HALOVA-LAJOIE B
	Mme JOUANJUS E
	Mme LAJOIE-MAZENC I
	Mme LEFEVRE L
	Mme LE LAMER A-C
	M. LEMARIE A
	M. MARTI G
	Mme MIREY G (*)
	Mme MONTFERRAN S
	M. Olichon A
	M. PERE D
	Mme PORTHE G
	Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)
	M. Sainte-Marie Y
	M. Stigliani J-L
	M. SUDOR J
	Mme TERRISSE A-D
	Mme TOURRETTE A
	Mme VANSTEELANDT M
	Mme WHITE-KONING M

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et de présider mon jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien qui m'ont accompagné tout au long de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Elisa BOUTET,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. J'ai eu la chance d'assister au cours de ma formation universitaire à vos enseignements toujours très enrichissants.

A Monsieur le Docteur Michel BOURROUSSE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie également de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien et de m'avoir toujours accueilli chaleureusement au sein de votre officine lors des différents stages que j'ai effectués tout au long de mes études.

A ma famille,

A mes parents pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir soutenu tout au long de ces années d'études. Votre présence m'a permis d'avancer dans la vie comme dans les études.

A mon frère pour tous ces bons moments. Merci à toi et Carine pour tout le soutien que vous m'avez porté.

A ma famille, Éliane, Marc, Benoît, Laëtitia, Pierrot, Nicole, Betty, Jean-Philippe, Max, pour m'avoir toujours encouragé.

A mes grands parents, Michelle et Armand, Rina et Angelo, pour vous être bien occupés de moi ainsi que pour tous les bons souvenirs que je garde de vous.

A mes beaux parents et Jean-François pour votre soutien.

A mes amis,

A Rudy, merci pour ton soutien sans faille et pour tous ces bons moments passés depuis plus de 20 ans.

A tous mes amis de fac, en particulier Ludo, Jacky, Hervé, Bastien, Hélène, Manon, et Laure. Merci pour tous ces moments que nous avons partagés en cours mais aussi et surtout pour toutes les soirées et les vacances que l'on a partagé. Grâce à vous ces années d'étude sont passées très vite et je n'oublierai jamais tous ces bons moments.

A Fanny, Julien, Maxim, et Laurent pour les moments que j'ai partagé avec vous.

A toute l'équipe des pompiers de Condom

Pour tous ces bons moments passés avec vous pendant et après les interventions. Depuis mes 16 ans vous avez été comme une seconde famille pour moi et je vous en remercie.

A la pharmacie des Pyrénées à Condom

Merci à Monsieur et Madame Bourrousse, à Monsieur Aufrère et à Monsieur Dubrac pour m'avoir accueilli durant toutes ces années et pour m'avoir transmis votre savoir, ainsi qu'à toute l'équipe pour ces bons moments passés en votre présence.

A la pharmacie de Drémil

Pour votre accueil, j'ai été content de travailler avec vous pendant mes années d'étude.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Marqueille

Merci de votre gentillesse et de m'avoir accueilli durant les débuts de ma vie professionnelle.

A toute l'équipe pharmacie de la Mairie

Merci pour ces bons moments passés à travailler à vos cotés.

A Mathilde

Pour tout le bonheur que tu m'apportes jour après jour. Ton soutien et tes encouragements tout au long de ce travail ont été indispensables. Je suis heureux d'être avec toi pour tous ces moments passés et surtout pour ceux à venir.

Table des matières

Liste des abréviations	10
Liste des figures	11
Liste des annexes	12
Introduction	13
Partie I - Du sommeil à l'insomnie	15
1 - Le Sommeil	15
1.1 - Qu'est ce que le sommeil.....	15
1.2 - Les cycles du sommeil normal.....	16
1.2.1 - Le sommeil Lent.....	16
1.2.2 - Le sommeil paradoxal	18
1.3 - Une nuit de sommeil	19
1.4 - Régulation des états de veille et de sommeil [6].....	21
1.5 - Neurobiologie du sommeil	25
1.5.1 - Les neurones impliqués dans l'éveil.....	25
1.5.2 - Neurones impliqués dans l'induction du sommeil.....	28
1.5.3 - Bascule entre l'éveil et le sommeil lent	29
1.5.4 - Neurones impliqués dans le sommeil paradoxal	30
1.5.5 - Régulation sommeil lent / sommeil paradoxal	31
2. Différents types d'insomnie	33
2.1 - Définition de l'insomnie	33
2.2 - Les différents types d'insomnie.....	33
3 - Méthodes diagnostiques des troubles du sommeil	36
3.1 - Entretien initial en médecine de ville	36
3.2 - Dans un centre du sommeil	39
3.2.1 - La polysomnographie [18].....	39
3.2.2 - L'actimétrie.....	40
4 - Stratégie thérapeutique	41
4.1 - Insomnie de l'enfant.....	41
4.2 - Insomnie de l'adulte.....	43
Partie II - Les traitements	47
1 - Règles d'hygiène du sommeil	47
2 - Les thérapies comportementales et cognitives (TCC)	50
2.1 - Mécanismes physiopathologiques:.....	51

2.1.1 - Les facteurs prédisposants	51
2.1.2 - Les facteurs précipitants	51
2.1.3 - Les facteurs perpétuants	52
2.2 - Méthode de contrôle du stimulus [19] [26]	53
2.3 - Méthode de la restriction du temps de sommeil [19] [26]	54
3 - Les traitements pharmacologiques	56
Introduction:	56
3.1 - Les benzodiazépines et apparentés	57
3.1.1 - Mécanisme d'action:	57
3.1.2 - Effets thérapeutiques:	60
3.1.3 - Utilisation	61
3.1.4 - Molécules apparentées aux benzodiazépines	62
3.2 - Les antihistaminiques	65
3.3 - La mélatonine	67
3.3.1 - Production	68
3.3.2 - Pharmacodynamie	69
3.3.3 - Pharmacocinétique	70
3.3.4 - Interactions	71
3.3.5 - Efficacité et tolérance	71
3.3.6 - Compléments alimentaires à base de mélatonine	73
3.4 - Antagonistes de l'orexine	73
3.4.1 - Pharmacocinétique	75
3.4.2 - Effets indésirables	75
3.4.3 - La FDA prudente	76
3.5 - La phytothérapie	77
3.6 - L'homéopathie	80
Partie III - Problèmes liés à l'usage d'hypnotiques	83
1 - Usage des hypnotiques en France	83
2 - Tolérance et dépendance	84
2.1 - Tolérance	84
2.2 - Dépendance	84
2.3 - Syndrome de sevrage	85
2.3.1 - Définition	86
2.3.2 - Evolution	87
3 - Actions mises en place pour limiter leur consommation	88

3.1 - Mesures législatives	88
3.1.1 - Restriction d'utilisation et retrait du marché.....	88
3.1.2 - Encadrement de la prescription et de la délivrance.....	89
3.1.3 - Baisse du taux de remboursement.....	89
3.2 - Surveillance	90
3.2.1 - Pharmacovigilance	90
3.2.2 - Addictovigilance	91
3.3 - Actions de communication.....	91
3.4 - Futures actions concernant les benzodiazépines	92
Partie IV - Sevrage, conseil à l'officine.....	94
1 - Le sevrage	94
1.1 - Introduction:.....	94
1.2 - Les recommandations	95
1.2.1 - Principes généraux de prescription	95
1.2.2 - Sevrage en ambulatoire	96
1.2.3 - Modalités du sevrage	99
1.2.4 - Sevrage à l'hôpital.....	102
2 - À l'officine.....	103
2.1 - Rôle du pharmacien dans l'accompagnement lors du sevrage des hypnotiques	103
2.1.1 - Au début du sevrage	104
2.1.2 - Pendant le sevrage	105
2.1.3 - Après le sevrage	105
2.2 - Conseils à l'officine devant des troubles du sommeil.....	106
2.2.1- Eliminer les signes de gravité	106
2.2.2 - Rechercher l'origine	106
2.2.3 - Conseils à l'officine	107
Conclusion.....	113
Bibliographie	115
Annexes	122

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATP : Adénosine triphosphate
BZD : Benzodiazépine
CEIP : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DCI : Dénomination Commune Internationale
DORA : Dual Orecin Receptor Antagonist
DPGi : noyau paragigantocellulaire dorsal
DpMe : noyau réticulé mésencéphalique profond
DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (texte revisité)
EEG : électroencéphalogramme
EFSA : European Food Safety Authority
EMA : European Medicines Agency
EMG : électromyogramme
EOG : électro-oculogramme
FDA : Food an Drug Administration
GABA : acide gamma-aminobutyrique
HAS : Haute Autorité de Santé
ICSD : International Classification of Sleep Disorders
LDT : noyau latérodorsal du tegmentum
MCH : hormone de mélanocortine
NSC : noyau suprachiasmatique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPT : noyau pédiculopontin du tegmentum
RD : noyau du raphé dorsal
RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation
TB : tégument basal
TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales
TMN : noyau tubéromamillaire
SLD : noyau sublatérodorsal
SNC : système nerveux central
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLPAG : substance grise périaqueducule ventrolatérale
VLPO : noyau préoptique ventrolatéral

Liste des figures

Figure 1: Tracé de stade1 avec ondes thêta.	16
Figure 2: Tracé de stade2 avec fuseaux rapides et complexe K.	17
Figure 3: Tracé de stade 3 et 4 avec ondes delta.	18
Figure 4: Tracé de sommeil paradoxal avec ondes en "dents de scie".....	18
Figure 5: Exemple d'hypnogramme chez l'humain	19
Figure 6: Régulation de la sécrétion de mélatonine	24
Figure 7: Neurones impliqués dans l'éveil.....	25
Figure 8: Neurones SP-on du noyau sublatérodorsal.....	30
Figure 9: Régulation neuronale sommeil lent / sommeil paradoxal.....	32
Figure 10: Prise en charge de l'insomnie chez l'enfant.....	42
Figure 11: Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte.....	44
Figure 12: représentation du récepteur GABA-A.....	59
Figure 13: Structure chimique des benzodiazépines.....	60
Figure 14: Indications et caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines et apparentés [31].....	61
Figure 15: <i>Structure chimique du zopiclone (Imovane®)</i>	62
Figure 16: <i>Structure chimique du zolpidem (Stilnox®)</i>	64
Figure 17: Caractéristiques pharmacocinétiques des antihistaminiques sédatifs [31] .	66
Figure 18: Structure chimique de la mélatonine	67
Figure 19: Synthèse épiphysaire de la mélatonine.....	68
Figure 20: Variation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'heure.....	69

Liste des annexes

Annexe 1: Arbre décisionnel concernant une plainte d'insomnie.....	122
Annexe 2 : Echelle de somnolence d'Epworth	123
Annexe 3: Auto-questionnaire QD2A de Pichot.....	124
Annexe 4: Inventaire abrégé de dépression de Beck.....	125
Annexe 5: Echelon HAD	127
Annexe 6 : Agenda du sommeil	128
Annexe 7: Plan d'un traitement cognitivo-comportemental.....	129
Annexe 8: Composition, indications et posologies des spécialités homéopathiques utilisées dans les troubles du sommeil.....	130
Annexe 9: Consommation des benzodiazépines et apparentés entre 2000 et 2012 .	131
Annexe 10: Actions réalisées par les autorités sanitaires.....	132
Annexe 11: Exemple de courrier d'information proposant un arrêt des benzodiazépines	134
Annexe 12 : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB).....	135
Annexe 13 : Calendrier de suivi de l'arrêt.....	136
Annexe 14 : Tableau d'équivalence entre les benzodiazépines et apparentés élaboré par le Pr Heather Ashton	137

Introduction

Nous passons chacun environ un tiers de notre vie à dormir, mais ce n'est pas du temps perdu, loin de là. Le sommeil est un besoin physiologique nécessaire dans de nombreux domaines. Il participe à la récupération physique et psychique, au renouvellement cellulaire, à la croissance, et contribue également au renforcement du système immunitaire ainsi qu'à la consolidation de la mémoire. À l'inverse, les troubles du sommeil peuvent avoir des répercussions néfastes sur la qualité de vie avec pour conséquences une fatigue, de la somnolence, une irritabilité, des difficultés à se concentrer et des pertes de mémoire. Or ces troubles du sommeil touchent une grande partie de la population, 46 % des Français estiment manquer de sommeil et une personne sur trois déclare souffrir d'un trouble du sommeil [1].

L'insomnie est définie comme une sensation de sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité [2], c'est un symptôme qui cache parfois d'autres pathologies et son traitement reposera en partie sur celui de la cause.

Les traitements pharmacologiques, principalement les benzodiazépines et médicaments apparentés, font partie des moyens les plus utilisés pour soigner une insomnie mais leurs indications sont restreintes. En réalité leur efficacité n'est prouvée que dans les insomnies aiguës et leurs nombreux effets indésirables ainsi que le risque de tolérance et de dépendance rendent leur utilisation problématique, notamment lorsqu'ils sont utilisés sur le long terme. Bien que l'AMM des benzodiazépines recommande des durées d'utilisation

courtes, les temps d'exposition sont parfois très supérieurs et se chiffrent en mois, voire en années [3].

Dans ce contexte de prescriptions chroniques d'hypnotique, un sevrage est souvent nécessaire pour arrêter, il permet de diminuer le risque de rechutes et de limiter les symptômes qui peuvent survenir à l'arrêt du traitement.

Le pharmacien est le professionnel de santé qui fait le lien entre le médecin et le patient. Son accessibilité et ses connaissances à la fois de ses patients et des pathologies lui permettent de participer à l'éducation thérapeutique du patient atteint d'insomnie, que ce soit en collaborant avec le médecin lors de l'accompagnement durant le sevrage, ou pour ses conseils devant une plainte de mauvais sommeil.

Dans un premier temps nous étudierons le sommeil afin de comprendre de quoi il se compose et comment il est régulé, afin de mieux comprendre les différents troubles du sommeil ainsi que leur diagnostic. Dans un second temps nous nous intéresserons aux traitements existants, qu'ils soient pharmacologiques ou non. Dans une troisième partie nous aborderons les problèmes liés à l'usage des hypnotiques, notamment les conséquences de leur usage sur le long terme ainsi que toutes les actions mises en place pour limiter leur consommation. Enfin nous détaillerons les recommandations sur l'arrêt des médicaments hypnotiques ainsi que le rôle du pharmacien dans l'accompagnement pendant le sevrage et dans la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine.

Partie I - Du sommeil à l'insomnie

1 - Le Sommeil

1.1 - Qu'est ce que le sommeil

Le sommeil est un besoin vital, son déficit est à l'origine de nombreux problèmes de santé. Mais obtenir un sommeil de bonne qualité n'est pas toujours aisé. Dans la mythologie grecque, Morphée (dieu des songes) était représenté avec un pavot à la main avec lequel il touchait les mortels pour les endormir. De nos jours cette représentation à quelque peu évolué puisque le pavot n'est plus utilisé pour dormir.

Jusqu'au milieu du XXème siècle, le sommeil fut considéré comme un acte passif permettant au corps de se reposer. Malgré cette apparence, les recherches de ces dernières décennies ont démontré que c'est en réalité un processus dynamique ayant un rôle régulateur et réparateur. Selon le dictionnaire de l'académie de médecine, il est défini comme un "État naturel se reproduisant périodiquement, en général chaque soir, caractérisé essentiellement par une suspension réversible des fonctions de la vie de relation." Le rythme circadien est composé d'une alternance de périodes d'éveil et de sommeil ajustée sur 24 heures sous l'influence de facteurs endogènes et de stimulations extérieures.

1.2 - Les cycles du sommeil normal

Une nuit de sommeil est habituellement composée d'un enchaînement de 3 à 5 cycles d'environ 90 minutes chacun, que l'on peut décomposer en deux parties:

- le sommeil lent, lui même organisé en 4 stades
- le sommeil paradoxal

1.2.1 - Le sommeil Lent

Le sommeil lent représente environ 80% du cycle, il tient son nom de la présence d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme (EEG). Il débute par du sommeil léger qui laisse place après quelques minutes à un sommeil profond.

1.2.1.1 - Le sommeil lent léger

Le sommeil lent léger regroupe les deux premiers stades du sommeil, la personne reste facilement éveillable.

Le **stade 1** correspond à l'endormissement, il ne dure que 5 minutes environ et il se caractérise par une diminution du tonus musculaire, les yeux fermés mais réactif à la stimulation. A l'EEG on retrouve des ondes thêta de 3 à 7 cycles par seconde (Figure 1).

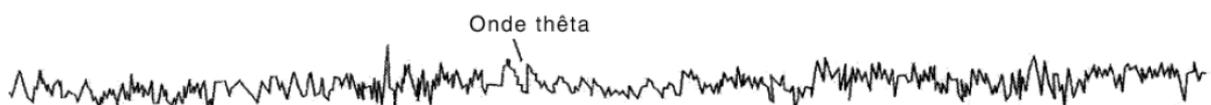


Figure 1: Tracé de stade1 avec ondes thêta.

D'après Y. Dauvilliers et M. Billiard, Encyclopédie médico-chirurgicale, Aspect du sommeil normal, Elsevier

Masson; 2004, 17-025-A-10. [4]

Le **stade 2** quand à lui dure plus longtemps, il compose 50% de la nuit et il est visible à l'EEG par des fuseaux de sommeil (spindles) de 12 à 14 cycles par seconde et des complexes K (Figure 2).



Figure 2: Tracé de stade2 avec fuseaux rapides et complexe K.

D'après Y. Dauvilliers et M. Billiard, Encyclopédie médico-chirurgicale, Aspect du sommeil normal, Elsevier

Masson; 2004, 17-025-A-10. [4]

1.2.1.2 - Le sommeil lent profond

Le sommeil lent profond compose environ 20% de la nuit. La personne est difficilement éveillable, le tonus musculaire est diminué, il n'y a ni mouvement du corps ni mouvement oculaire, et les rythmes cardiaques et respiratoires sont réguliers. A l'EEG (Figure 3), on distingue une onde très lente d'activité delta qui est d'abord irrégulière durant le stade 3 en n'étant présente que pendant 30% du temps, puis elle se régularise lentement au stade 4 dans lequel elle est présente plus de 50% du temps.



Figure 3: Tracé de stade 3 et 4 avec ondes delta.

D'après Y. Dauvilliers et M. Billiard, Encyclopédie médico-chirurgicale, Aspect du sommeil normal, Elsevier

Masson; 2004, 17-025-A-10. [4]

Ce sommeil profond joue un rôle réparateur important, les organes reconstituent leurs réserves d'énergie, la mémoire est consolidée, et chez l'enfant c'est dans cette partie de la nuit que l'hormone de croissance est majoritairement synthétisée.

1.2.2 - Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal correspond au 5ème et dernier stade d'un cycle, et il dure environ 20% de celui-ci. A la différence du sommeil lent, il se caractérise à l'EEG par une activité plus rapide avec des ondes en "dents de scie" (Figure 4).



Figure 4: Tracé de sommeil paradoxal avec ondes en "dents de scie".

D'après Y. Dauvilliers et M. Billiard, Encyclopédie médico-chirurgicale, Aspect du sommeil normal, Elsevier

Masson; 2004, 17-025-A-10. [4]

Des mouvements oculaires rapides se manifestent, le rythme cardiaque et la respiration deviennent irréguliers malgré un relâchement total des muscles.

L'activité corticale est semblable à l'éveil mais le sujet reste profondément

endormi et difficilement éveillable. C'est dans ce stade que se produisent les rêves.

Le premier épisode de sommeil paradoxal survient dès la fin du premier cycle au bout d'environ 90 minutes après l'endormissement.

1.3 - Une nuit de sommeil

Le sommeil comprend plusieurs stades qui s'enchainent pour former des cycles dont la durée est la même pour tous les individus d'une même espèce. Chaque cycle dure environ 90 minutes, ils débutent par du sommeil lent et se terminent par du sommeil paradoxal. Chez l'adulte, une nuit de sommeil comprend 4 à 5 cycles ce qui représente 7 à 8 heures de sommeil. La manière la plus simple de représenter une nuit de sommeil est de faire figurer les différents stades en fonction du temps ce qui donne un hypnogramme (Figure 5).

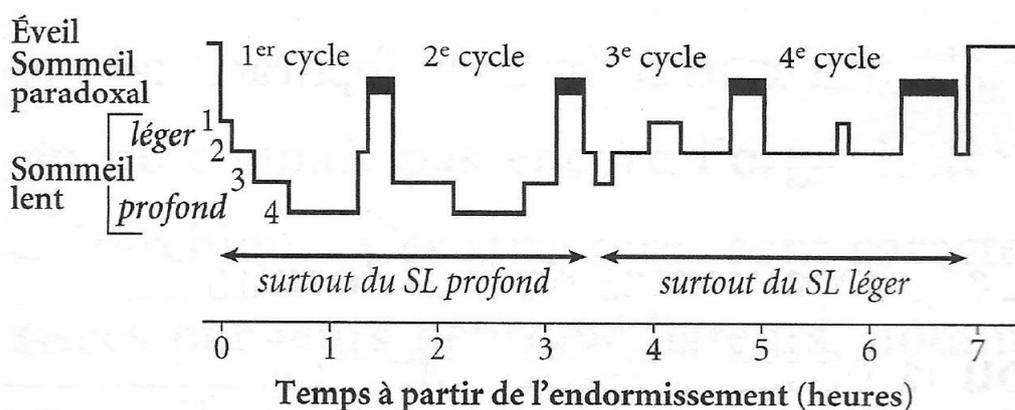


Figure 5: Exemple d'hypnogramme chez l'humain

D'après Sylvie Royant-Parola, Les mécanismes du sommeil, Edition le Pommier; 2013 [5]

Une fois le sujet endormi il est plongé dans un sommeil de stade 1 qui dure quelques minutes suivi du stade 2. Ces deux premiers stades forment le sommeil lent léger. Ensuite les muscles continuent de se relâcher et les ondes cérébrales voient leur amplitude augmenter, le sujet entre dans les stades 3 et 4 du sommeil lent profond. Après un peu plus d'une heure de sommeil lent léger puis de sommeil lent profond apparaît le sommeil paradoxal qui s'achève après 10 à 20 minutes signant la fin du premier cycle du sommeil. Au cours de la nuit la durée des stades dans chaque cycle peut varier. En effet, les deux premiers cycles sont plus riches en sommeil lent profond, qui est le plus récupérateur, alors que les suivants sont plus riches en sommeil lent léger. Le sommeil paradoxal se modifie lui aussi au cours de la nuit, il est rapide durant les deux premiers stades et s'allonge au fil de la nuit comme nous pouvons le voir sur l'hypnogramme.

Si cette organisation est la même pour tous, la durée du sommeil peut varier d'un individu à l'autre et cela semble être déterminé génétiquement. En revanche que l'on soit court-dormeur ou long-dormeur la durée totale du sommeil lent profond sera toujours d'environ 100 minutes par nuit. Pour une même personne, le sommeil peut aussi varier en fonction de l'âge. En effet chez le nouveau né le cycle veille-sommeil est de 3 à 4 heures. C'est seulement après maturation de l'horloge biologique au cours des premiers mois de vie que le cycle veille-sommeil deviendra circadien, c'est-à-dire synchronisé sur une période de 24 heures. Ensuite, les enfants seront plutôt matinaux (coucher et lever tôt) puis deviennent de plus en plus du soir avec l'âge. Vers

20 ans ces changements dans l'heure du coucher s'inversent pour avancer progressivement au cours du vieillissement.

1.4 - Régulation des états de veille et de sommeil [6]

Etre éveillé le jour et avoir envie de dormir le soir n'est pas un hasard. Deux mécanismes permettent la régulation de ces états: les processus homéostatique et circadien.

Le **processus homéostatique** est une fonction physiologique qui correspond à la tendance à s'endormir au cours du nyctémère en fonction des besoins de sommeil définis par la pression de sommeil. On peut modéliser simplement cette pression de sommeil en fonction du temps par une courbe. Le matin au réveil cette pression est nulle, puis elle augmente de façon exponentielle au cours de la journée. A l'endormissement cette pression de sommeil sera maximale et elle va ensuite diminuer toute la nuit pour être nulle en fin de nuit et ainsi laisser place au réveil. Si une nuit il y a une privation de sommeil, la pression de sommeil va continuer d'augmenter induisant une somnolence de plus en plus forte. Le sommeil qui suivra sera plus riche en sommeil profond (ondes lentes delta) donc plus récupérateur. En revanche, une sieste dans la journée va diminuer cette pression de sommeil et le sommeil qui suivra sera moins riche en sommeil profond.

Cette pression de sommeil peut s'expliquer par l'accumulation (pendant l'éveil) ou la dissipation (pendant le sommeil) d'un "facteur sommeil".

Même si aucun neurotransmetteur ou neuropeptide ne semble correspondre, une molécule, l'adénosine, serait le meilleur candidat. En effet, l'adénosine est produite par dégradation de l'ATP dans les neurones et les cellules gliales du système nerveux central (SNC) pendant les périodes de haute activité métabolique (éveil). Sa production est minimale pendant le sommeil (faible activité cérébrale) et sa dégradation par l'adénosine-déaminase explique sa diminution. Cela explique aussi les effets éveillants de la caféine qui est un antagoniste des récepteurs de l'adénosine.

Ce processus homéostatique tient compte principalement des besoins de sommeil mais n'explique pas pourquoi le cycle veille-sommeil apparaît toutes les 24 heures. Ce sera le rôle du processus circadien.

Le second mécanisme de régulation des états de veille et de sommeil est le **processus circadien**. C'est une horloge biologique ayant un rythme circadien (du latin *circa* "environ" et *diem* "jour") donc de 24 heures qui va contrôler l'alternance éveil-sommeil ainsi que d'autres activités biologiques comme la température corporelle ou la sécrétion d'hormones. Au niveau cérébral, l'horloge circadienne se situe à la base de l'hypothalamus dans deux petites structures comprenant quelques dizaines de milliers de neurones chacune que l'on appelle noyaux suprachiasmatiques. Les neurones qui les composent possèdent une activité rythmique grâce à des gènes horloges qui ont une

activité cyclique proche de 24 heures. Mais comme ce rythme n'est pas parfaitement égal à 24 heures, il a besoin d'être synchronisé en permanence et le plus puissant élément synchronisateur est la lumière. En effet, dans l'œil se trouvent des cellules ganglionnaires à mélanopsine situées dans la couche interne de la rétine et qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions non visuelles. La mélanopsine est un pigment sensible à la lumière qui produit un potentiel d'action en absorbant des photons. Contrairement aux cônes et aux bâtonnets, les cellules ganglionnaires à mélanopsine ne permettent pas d'y voir mais sont utiles pour diverses fonctions non visuelles comme le réflexe pupillaire ou la régulation du rythme circadien. Pour ce dernier cela est dû à des projections nerveuses depuis la rétine vers les noyaux suprachiasmatiques (NSC). Une fois stimulé, le NSC inhibe le noyau paraventriculaire, donc en présence de lumière ce noyau ne sera pas activé. En absence de lumière l'inhibition du noyau paraventriculaire sera levée. Ce dernier projette ses axones descendants jusqu'aux neurones sympathiques ganglionnaires situés dans la corne latérale de la moelle épinière qui vont à leur tour moduler l'excitabilité des neurones des ganglions cervicaux supérieurs dont les axones se projettent finalement sur l'épiphyse qui va synthétiser et libérer directement la mélatonine dans le sang (Figure 6).

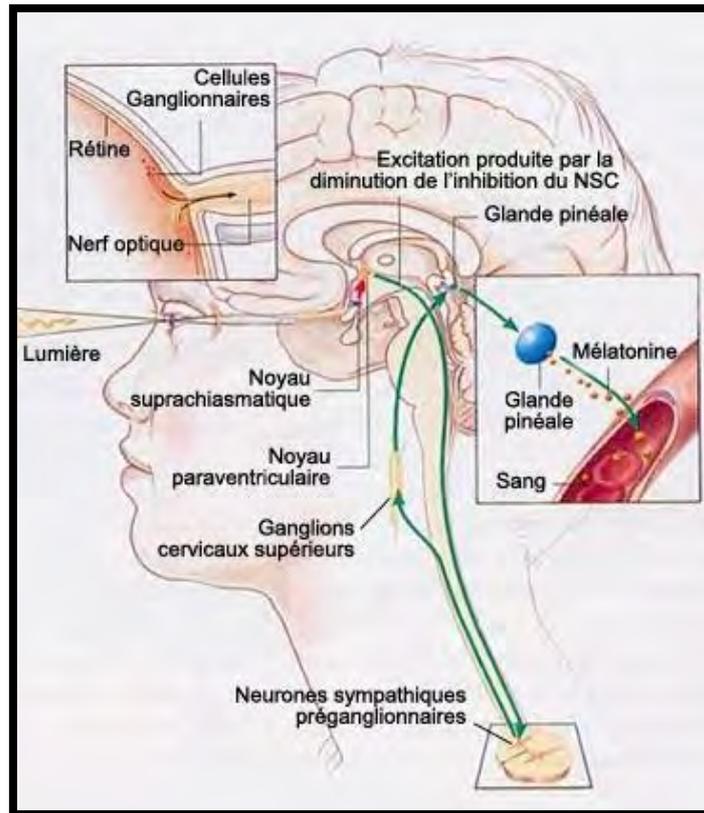


Figure 6: Régulation de la sécrétion de mélatonine

D'après le site internet " <http://lecerveau.mcgill.ca/> " [7]

Lorsque la lumière diminue, les cellules ganglionnaires à mélanopsine ne sont plus stimulées et l'épiphyse se met à produire de la mélatonine qui donnera le signal de sommeil et réajustera ainsi le rythme circadien. Ainsi, une exposition à la lumière tard le soir retardera le cycle, et au contraire, une exposition tôt le matin l'avancera.

Les processus homéostatique et circadien permettent ensemble d'adapter l'éveil et le sommeil en fonction des besoins de l'organisme et du rythme circadien. Toutefois, cette régulation met aussi en jeu des circuits de neurones. Alors comment certains neurones permettent une régulation des états de veille et de sommeil ?

1.5 - Neurobiologie du sommeil [6]

Plusieurs systèmes cérébraux permettent une régulation entre les états de veille, de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Ils sont composés de groupes de neurones organisés en réseau qui sont connectés les uns aux autres et qui se régulent mutuellement. Cela permet une première bascule de l'éveil vers le sommeil lent puis une seconde bascule du sommeil lent vers le sommeil paradoxal.

1.5.1 - Les neurones impliqués dans l'éveil [8]

L'éveil est régulé par un réseau de neurones (Figure 7) sécrétant des neuromédiateurs qui possèdent deux actions, celle d'activer les régions corticales de l'éveil, et celle d'inhiber les neurones du système du sommeil.

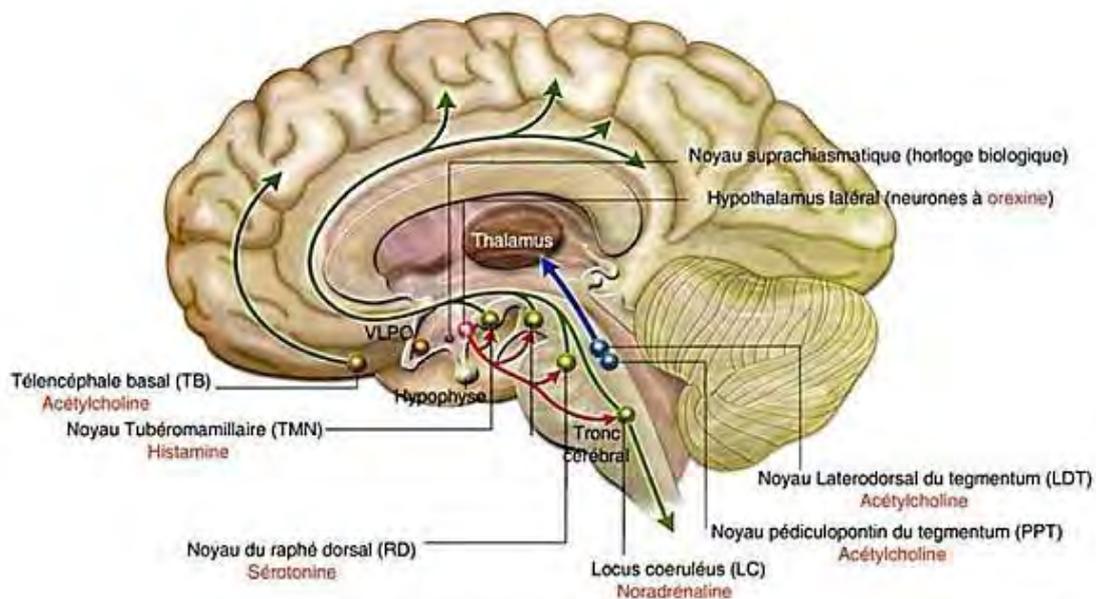


Figure 7: Neurones impliqués dans l'éveil.

D'après Yves Dauvilliers sur "<http://www.neur-one.fr/sommeil1.pdf>" [9]

Dans ce réseau de l'éveil, on retrouve tout d'abord des neurones cholinergiques. Ils sont situés dans le tronc cérébral au niveau du noyau pédiculopontin du tegmentum (PPT) et du noyau latérodorsal du tegmentum (LDT), ainsi que dans le télencéphale basal (=noyaux de la base). Ils sécrètent de l'acétylcholine vers le cortex cérébral et le thalamus, cela va favoriser l'état de veille et le sommeil paradoxal, mais ils vont aussi inhiber le noyau réticulaire thalamique qui appartient au système du sommeil.

Il y a aussi des neurones à glutamate situés dans la formation réticulée bulbaire et mésencéphalique. Ils jouent un rôle dans l'éveil et dans le sommeil paradoxal où ils sont responsables de la paralysie musculaire et des mouvements oculaires.

Des neurones à noradrénaline [10] sont également impliqués dans l'éveil. Ils sont dans le locus coeruleus, situé dans la partie dorsale du pont, et se projettent au niveau du cortex de l'hippocampe et du thalamus. Ils présentent une décharge tonique et régulière pendant l'éveil, qui diminue pendant le sommeil lent et cesse durant le sommeil paradoxal. Ils favorisent la vigilance et ont un rôle important dans le stress. Cette hypothèse est confortée par les propriétés éveillantes des antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline.

On retrouve aussi un réseau histaminergique au niveau du noyau tubéromammillaire (TMN) dans l'hypothalamus postérieur. Il sécrète de l'histamine vers toutes les parties du cerveau. L'histamine a un rôle d'éveil, c'est pour cela que l'utilisation d'antihistaminique entraîne une somnolence. L'éveil comportemental est assuré par le système dopaminergique dont les noyaux sont situés dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale. Ils sont aussi impliqués dans les processus cognitifs et dans l'attention.

Egalement, les noyaux du raphé sécrétant de la sérotonine vers l'hypothalamus et le cortex sont considérés comme neurones de l'éveil. Ils sont actifs durant l'éveil mais contrairement aux autres neurones aminergiques leur lésion n'entraîne pas une somnolence mais une insomnie de plusieurs jours. Cela n'est pas totalement expliqué, mais les hypothèses seraient que la sérotonine entraîne une production de peptides qui s'accumuleraient au cours de la journée et qui auraient pour effet d'activer les neurones du sommeil. Ainsi le système sérotoninergique est impliqué à la fois sur l'état de veille mais aussi sur le sommeil.

Récemment découverts (1998), les hypocrétines (ou orexines) sont des peptides impliqués dans l'état d'éveil qui sont sécrétés par des neurones situés dans l'hypothalamus dorso-latéral. Ces neurones se projettent de façon diffuse sur le bulbe olfactif, le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus, et le tronc cérébral notamment le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la formation

réticulée bulbaire qui contiennent les neurones impliqués dans l'éveil. [11] Les hypocretines ont une action excitatrice, elles permettent une activation des neurones de l'éveil, et sont aussi impliquées dans le contrôle de l'appétit. La déficience ou la destruction de ces neurones serait à l'origine de la narcolepsie.

Les neurones de l'éveil et du sommeil lent s'inhibent mutuellement ce qui aboutit à un état d'équilibre entre la veille et le sommeil lent.

Mais qu'est-ce qui fait basculer cet équilibre ?

1.5.2 - Neurones impliqués dans l'induction du sommeil

Les neurones impliqués dans l'induction du sommeil possèdent principalement deux caractéristiques, ils émettent des prolongements vers les centres d'éveil où ils libèrent du GABA qui est un neuromédiateur inhibiteur, et ils sont inhibés par la noradrénaline et l'acétylcholine qui sont deux des neuromédiateurs de l'éveil [12].

L'inhibition réciproque entre les neurones de l'éveil et les neurones du sommeil est à la base de l'hypothèse que l'alternance veille-sommeil est due à une délicate balance entre ces deux systèmes neuronaux. [13]

Dans l'hypothalamus antérieur on retrouve les noyaux de l'aire préoptique ventro-latérale (VLPO) qui sont impliqués dans l'endormissement. Leur

activation va induire une libération de GABA et de galanine au niveau des neurones de l'éveil qui induira le sommeil lent.

Le système réticulaire du thalamus est un centre pulsatile autonome aussi appelé "pace maker thalamique". Lorsqu'il n'est pas inhibé par les neurones de l'éveil, il émet des potentiels d'action de manière cyclique vers les neurones du cortex qui sont à l'origine des fuseaux de sommeil observés durant le stade 2 du sommeil. Son activité est responsable du blocage des messages sensoriels au début de l'endormissement qui entraînent la perte de conscience pendant le sommeil.

D'autres neurones GABAergiques sont localisés au niveau du cortex et seraient à l'origine des rythmes des stades 3 et 4 du sommeil, ainsi que des ondes lentes et des ondes delta caractéristiques du sommeil profond. Ces neurones participeraient au maintien du sommeil lent mais leur rôle et les mécanismes impliqués sont encore mal connus.

1.5.3 - Bascule entre l'éveil et le sommeil lent

Les neurones de l'éveil et du sommeil s'inhibent mutuellement et sont dans un état d'équilibre. Pour s'endormir, cet équilibre devra pencher vers l'état de sommeil. Pour cela, les neurones du VLPO sont les premiers à s'activer, ils bloqueront les neurones de l'éveil, cela lèvera l'inhibition du pace maker thalamique permettant l'entrée dans un sommeil de stade 2. Ensuite, les neurones GABAergiques du cortex vont s'activer et entraîneront le passage vers le sommeil profond.

1.5.4 - Neurones impliqués dans le sommeil paradoxal [8]

Des groupes de neurones situés dans le noyau *sublatérodorsal* (SLD) ont été mis en évidence pour leur activité tonique durant le sommeil paradoxal, on les appelle **neurones SP-on**. On peut les diviser en deux sous-populations: une population descendante responsable de l'atonie musculaire et l'autre ascendante responsable de l'activation corticale (Figure 8).

Les neurones descendants sont de nature glutamatergique et ils se projettent sur des neurones du bulbe rachidien (neurones gigantocellulaire ventral et paragigantocellulaire latéral) contenant deux neurotransmetteurs inhibiteurs, le GABA et la glycine qui vont hyperpolariser les motoneurons crâniens et spinaux durant le sommeil paradoxal et entrainera une atonie musculaire. Ensuite, l'activation corticale (ascendante) durant le sommeil paradoxal dépendrait de deux types de neurones: les neurones cholinergiques du PPT et LDT et glutamatergiques du SLD.

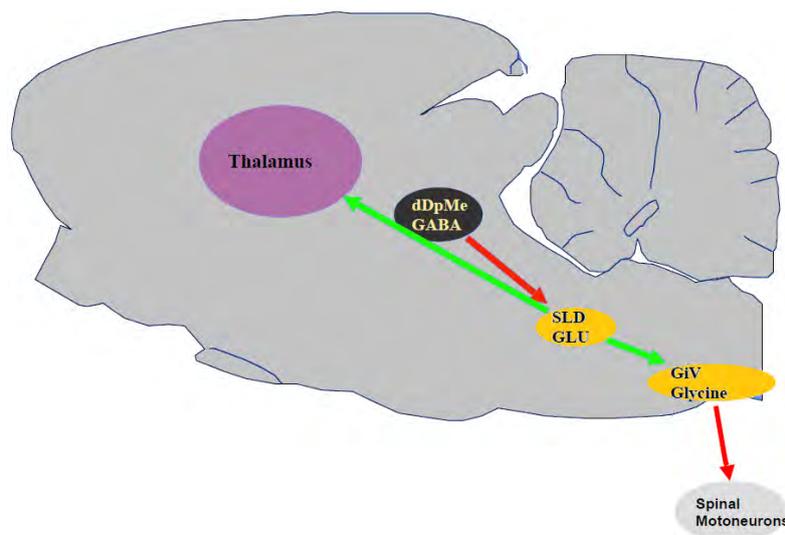


Figure 8: Neurones SP-on du noyau sublatérodorsal.

D'après P-H Luppi - DIU de Physiologie et Pathologie du sommeil, Lyon, 18 dec 2014 [14]

A l'opposé des neurones SP-on responsables du sommeil paradoxal, d'autres groupes de neurones vont s'opposer au sommeil paradoxal, ce sont les **neurones SP-off**. Ils sont actifs durant le sommeil lent et s'arrêtent pendant le sommeil paradoxal. Ils comprennent les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, sérotoninergiques du raphé dorsal ainsi que les neurones histaminergiques et hypocrétinergiques de l'hypothalamus postérieur. Leur activité en opposition de phase avec les neurones SP-on a d'abord permis d'avancer l'hypothèse qu'ils les inhibaient et que la levée de cette inhibition était à l'origine du sommeil paradoxal. En réalité, de récentes recherches ont permis d'identifier une nouvelle population de neurones SP-off de type GABAergique localisés à la limite entre la substance grise périaqueducule ventrolatérale (VLPAG) et le noyau réticulé mésencéphalique profond (DpMe) qui inhibe directement les neurones du SLD responsables du sommeil paradoxal.

1.5.5 - Régulation sommeil lent / sommeil paradoxal

Sommeil lent et sommeil paradoxal sont en équilibre constant par l'intermédiaire des neurones SP-on et SP-off (Figure 9). Quand l'un est activé, l'autre doit être inhibé, et cette régulation a lieu au niveau de l'hypothalamus latéral. En effet on retrouve dans celui-ci une population de neurones qui co-contiennent du GABA ainsi que l'hormone de mélanocortine (MCH). [15] Ils vont inhiber les neurones du VLPAG/DpMe et ainsi lever l'inhibition sur les neurones SP-on du SLD. De plus, deux autres populations sécrétant du GABA vont inhiber les autres neurones SP-off. Ce sont les neurones du VLPAG et du DPGi qui se

projetent sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal et noradrénergiques du locus coeruleus.

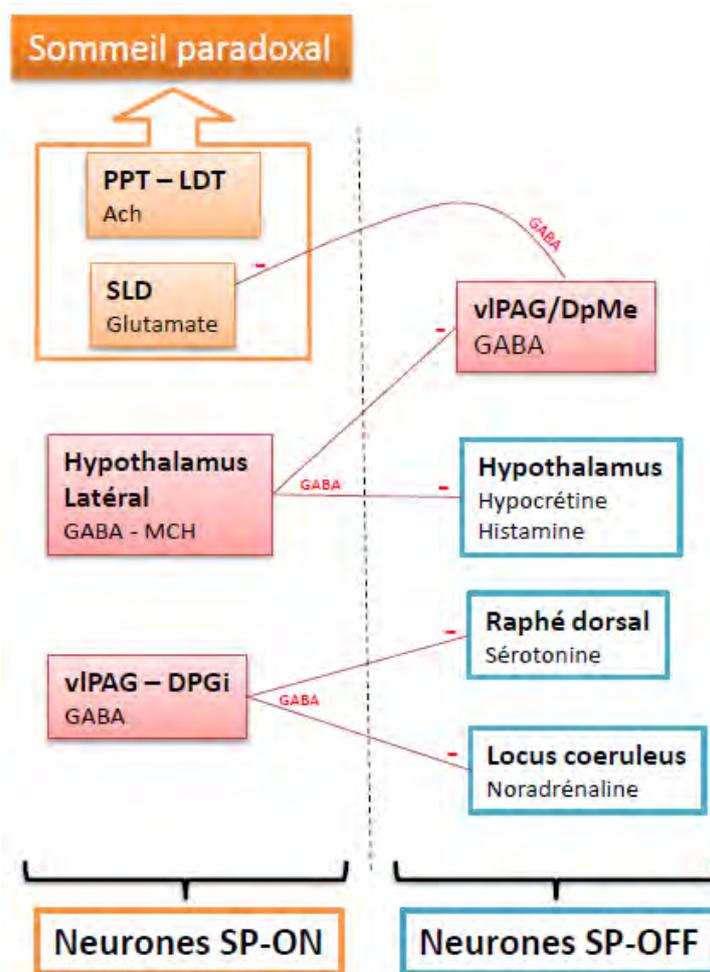


Figure 9: Régulation neuronale sommeil lent / sommeil paradoxal.

Ainsi, la régulation du sommeil paradoxal est principalement due aux neurones GABAergiques SP-on de l'hypothalamus. Ces derniers intégreraient un grand nombre de paramètres physiologiques et possèderaient une horloge endogène leur permettant de calculer les quantités de sommeil paradoxal nécessaire.

Maintenant que nous avons vu le fonctionnement normal du sommeil, nous pouvons nous intéresser à ses différentes pathologies.

2. Différents types d'insomnie

2.1 - Définition de l'insomnie

L'insomnie est une sensation de sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité [2] avec un retentissement le lendemain qui peut se caractériser par de la fatigue, une somnolence, des troubles de mémoire et une irritabilité.

La diminution du sommeil peut être définie par [16] :

- des difficultés d'endormissement
- des éveils nocturnes
- un réveil trop précoce le matin

2.2 - Les différents types d'insomnie

Il existe plusieurs manières de classifier l'insomnie. Les deux principales sont le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV) et la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD). En France la HAS se base sur la classification de l'ICSD de 2004 pour élaborer ses recommandations "en raison de sa relative simplicité et de son caractère opérationnel". [17]

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate

L'insomnie, présente depuis au moins 1 mois, est en rapport avec des horaires variables de lever et de coucher, des siestes trop longues, des consommations

de stimulants (alcool, caféine, nicotine) ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

- Insomnie d'ajustement

Il s'agit d'insomnies occasionnelles, d'une durée de quelques jours à 3 mois, liées à une situation nouvelle équivalent à un stress. Ce stress peut être d'ordre psychologique (situation stressante), environnementale (changement d'horaires ou de lieu) ou physique (abus d'une substance stimulante). Ces insomnies sont parfois récidivantes et peuvent dans certains cas devenir chroniques.

- Insomnies chroniques sans comorbidités:

- **Insomnie psychophysiologique** : elle est caractérisée par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.

- **Insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil** : les plaintes d'insomnie coexistent avec les résultats normaux des enregistrements de sommeil.

- **Insomnie idiopathique** : elle débute dans l'enfance, l'insomnie est permanente et stable.

- Insomnies chroniques avec comorbidités

- **Insomnie liée à une pathologie mentale** : états dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.

- **Insomnie liée à une pathologie physique** : pathologies douloureuses, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.

- **Insomnie liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil**

En rapport avec la prise de psychostimulant (caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.), alcool, médicament prescrit (cortisone, dopamine, composant amphétaminique, etc.), aliment ou toxique, ou même hypnotique, etc.

- **Insomnie liée à un trouble du rythme circadien**

Ce type d'insomnie peut être rangé avec les insomnies d'ajustement, il peut prendre la forme d'un sommeil décalé en soirée (retard de phase) ou de réveils anormalement précoces (avance de phase), les causes peuvent être un décalage horaire ou un travail posté (travail de nuit).

3 - Méthodes diagnostiques des troubles du sommeil

Le diagnostic d'un trouble du sommeil est essentiellement clinique grâce à un entretien approfondi (Annexe 1). Le médecin dispose aussi d'outils complémentaires pour préciser certaines étiologies, ainsi que l'agenda du sommeil.

3.1 - Entretien initial en médecine de ville

Cet entretien permet d'appréhender le trouble du sommeil dans sa globalité.

Son but est de [17] :

1) caractériser précisément la plainte : ancienneté, type d'insomnie, sévérité, temps passé au lit, traitements

2) préciser les facteurs physiques: environnement, rythme de vie et de travail, habitudes de sommeil, facteurs d'hyperstimulation, sources de stress

3) Rechercher les symptômes d'un trouble organique associé: apnées, mouvements périodiques des membres, jambes sans repos

4) Rechercher une pathologie associée: douleur, dépression, anxiété, dyspnée, reflux gastro-œsophagien, trouble thyroïdien, neuropathie, hypoglycémie (diabète), problèmes urinaires.

5) Détecter l'usage de substances perturbant le sommeil, alcool, psychostimulants, drogues...

6) Rechercher les représentations ou pensées parasites mettant en condition défavorable au sommeil (ex: "certitude de ne pas pouvoir s'endormir"...))

Les professionnels de santé devraient avoir une démarche active dans la recherche d'un trouble du sommeil même chez ceux qui n'expriment aucune plainte car seulement 24 à 25% des patients qui présentent des symptômes d'insomnie se plaignent de leur sommeil.

Le médecin généraliste dispose également d'outils pour étayer son investigation qui sont:

- les questionnaires sur le sommeil

En complément de l'approche clinique, le médecin peut utiliser ces questionnaires afin de préciser un peu plus le diagnostic. Ils peuvent permettre d'éliminer ou de découvrir les pathologies à l'origine des insomnies (anxiété, dépression).

- Echelle de somnolence d'Epworth (Annexe 2)

Elle permet d'apprécier la dette de sommeil en évaluant le niveau de somnolence en journée en 8 questions notées de 0 à 3. Si le résultat est inférieur à 8 il n'y a pas de dette de sommeil, entre 9 et 14 il y a une légère

dette de sommeil, et un résultat supérieur à 15 est le signe d'une somnolence diurne excessive.

- Questionnaire QD2a de Pichot (Annexe 3)

C'est un questionnaire simple d'auto-évaluation de la dépression, il comporte 13 questions appelant une réponse par vrai ou faux. Un nombre de réponses "vrai" supérieur à 6 est fortement corrélé à un état dépressif.

- Questionnaire abrégé de Beck (Annexe 4)

Il se compose de 13 séries dans lesquelles il faut choisir une proposition parmi 4 proposées (notées de 1 à 4). La note est obtenue en additionnant les scores de chaque item. Plus la note est élevée et plus la dépression est sévère.

- Echelle HAD (Hopital Anxiety and Depression scale) (Annexe 5):

Elle permet d'évaluer rapidement la sévérité de l'anxiété et de la dépression qui peuvent être la cause des insomnies.

- L'agenda du sommeil (Annexe 6):

L'agenda du sommeil est un calendrier sur lequel le patient note tous les matins ses souvenirs de la nuit (heure de coucher et de lever, qualité du sommeil, réveils nocturnes...), et tous les soirs son ressenti durant la journée (fatigue, envie de dormir, siestes...).

Il est conseillé de le faire sur une durée de 1 à 2 semaines qui comprennent si possible une période de travail plus une période de vacances.

Il permet de discuter des habitudes du patient et de fixer les objectifs de traitement, mais ne renseigne pas sur les cycles du sommeil ni de leur durée.

3.2 - Dans un centre du sommeil

Dans les cas les plus compliqués, notamment pour les insomnies rebelles, les insomnies inexplicables, atypiques ou évoquant une situation particulièrement complexe, il convient d'adresser le patient dans un centre du sommeil pour explorer le sommeil par des techniques spécialisées.

3.2.1 - La polysomnographie [18]

La polysomnographie est un enregistrement des variables physiologiques durant la nuit à l'aide d'électrodes posées sur le cuir chevelu et le visage. Celles-ci permettent d'effectuer simultanément trois mesures:

-**L'électroencéphalogramme** (ou EEG) qui recueille le rythme électrique du cerveau.

-**L'électromyogramme** (ou EMG) mesure le tonus des muscles, en particulier le muscle du menton et parfois des jambes.

-**L'électro-oculogramme** (ou EOG) qui capte les mouvements des yeux, qui sont généralement le signe d'un sommeil paradoxal.

De plus, on mesure aussi fréquemment le rythme cardiaque, respiratoire, la température et le taux d'oxygène sanguin.

La polysomnographie est l'examen de référence pour diagnostiquer le syndrome d'apnée du sommeil, mais elle est aussi utilisée lorsque des troubles sont associés à l'insomnie comme des mouvements périodiques des membres, une somnolence diurne, mais aussi en cas de troubles du rythme circadien (en 2ème intention après agenda du sommeil et actimétrie), de sommeil non réparateur sans dépression associée, d'échec d'un traitement ou lorsque le diagnostic clinique est incertain.

3.2.2 - L'actimétrie

L'actimétrie est un bracelet qui enregistre les mouvements. Il est porté au poignet jour et nuit généralement pendant 1 à 3 semaines. Les mouvements enregistrés sont le reflet des périodes d'éveil et de sommeil. Il permet de calculer la durée de l'inactivité, et les éveils au cours de la nuit, mais n'est pas adapté au diagnostic du syndrome d'apnée du sommeil et des mouvements périodiques des membres.

Les mesures n'étant pas d'une grande précision, l'actimétrie vient surtout en complément de l'agenda du sommeil pour clarifier la sévérité de l'insomnie.

4 - Stratégie thérapeutique

L'insomnie peut être considérée comme une pathologie en elle-même mais la plupart du temps elle est le symptôme d'une autre pathologie. Dans ce cas le traitement doit avant tout à être étiologique. [19]

Dans les recommandations on distingue la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte et chez l'enfant.

4.1 - Insomnie de l'enfant

Les insomnies chez l'enfant sont assez fréquentes: elles concernent 20 à 30 % des enfants de moins de 6 ans, 10 % des 6 à 12 ans, et 15 à 20 % des adolescents. Elles sont le plus souvent d'origine environnementale mais peuvent aussi être dues à une cause organique (reflux gastro-œsophagien, asthme, etc.), psychologiques, psychiatriques ou liées à une pathologie du développement (autisme, etc.).

Chez l'enfant (Figure 10) le traitement passe d'abord par des techniques comportementales axées sur des conseils d'hygiène de sommeil. Dans certains cas comme les syndromes de retard de phase, la chronothérapie est indiquée et elle consiste à réadapter progressivement les horaires de coucher et de lever afin de retrouver des horaires de sommeil conventionnels. Des séances de luminothérapie (appelées aussi photothérapie) peuvent être associées à la chronothérapie, elles reposent sur une exposition à une lumière blanche de forte intensité par une lampe spécifique. Utilisée le matin, elle peut être efficace dans le traitement de retard de phase.

Quand le traitement comportemental est inefficace, un traitement médicamenteux peut être mis en place pour une durée de 2 semaines. Il repose sur deux molécules antihistaminiques, l'alimémazine (Théralène®) et l'hydroxyzine (Atarax®). Certaines benzodiazépines sont parfois utilisées hors AMM chez l'enfant à des posologies adaptées.

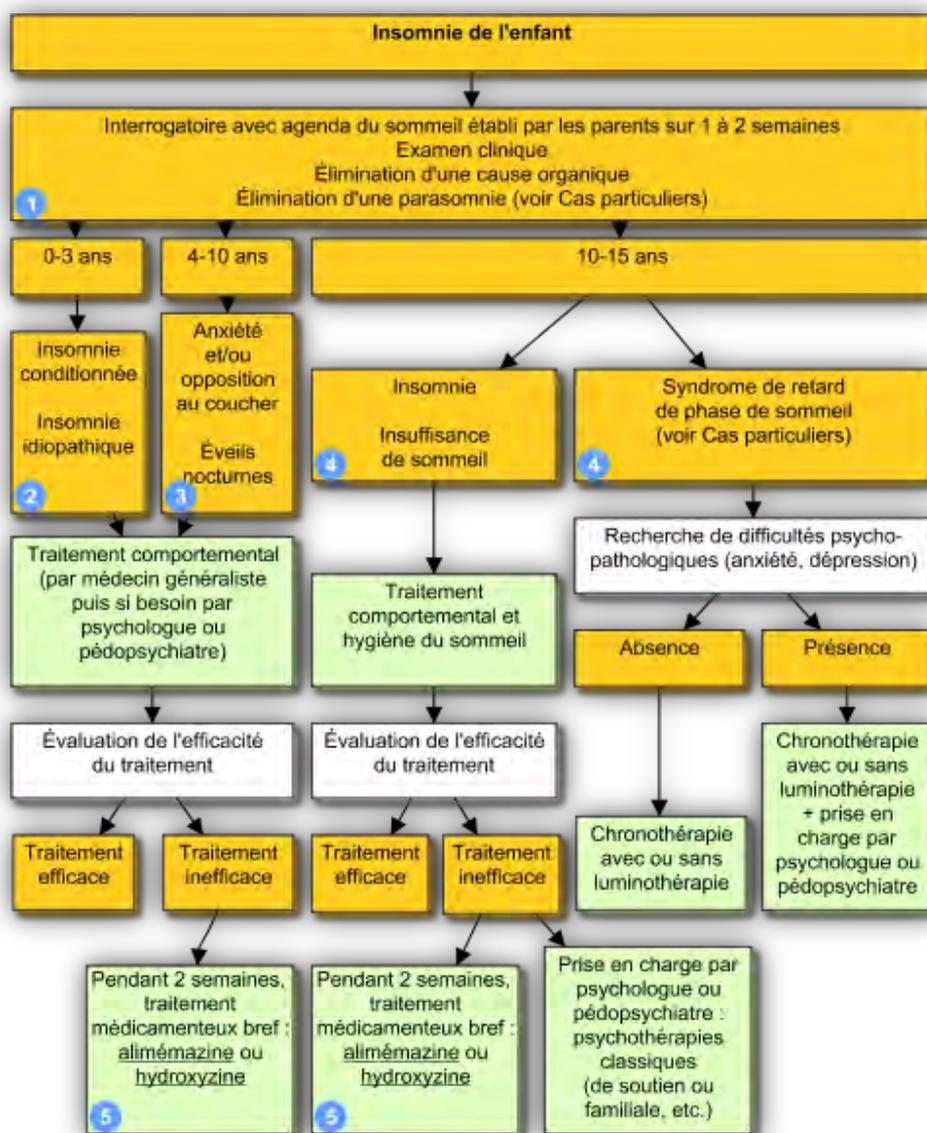


Figure 10: Prise en charge de l'insomnie chez l'enfant.

D'après VIDAL Recos, "Insomnie de l'enfant" [20]

4.2 - Insomnie de l'adulte

Chez l'adulte (Figure 11), dans tous les cas d'insomnie il est primordial de s'assurer en premier lieu que les règles d'hygiène du sommeil sont respectées. Cela suffit parfois à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidités, dans les autres cas elles seront associées aux autres mesures thérapeutiques.

Si le trouble persiste malgré la bonne observance des règles d'hygiène, un traitement hypnotique par des benzodiazépines ou apparentés peut être instauré. Il se fera sur une courte période (de quelques jours à 4 semaines) tout en expliquant bien au patient qu'il sera interrompu rapidement, au besoin après une diminution progressive des doses et en les avertissant que l'arrêt pourra entraîner une sensation de mauvais sommeil pendant une ou plusieurs nuits. Devant une insomnie chronique il est également important de rechercher et de traiter la cause et les troubles associés comme par exemple une douleur, une dépression ou de l'anxiété qui peuvent provoquer ou aggraver les troubles du sommeil.

De plus, chez le sujet âgé la prescription de benzodiazépines se fera avec précaution, d'une part car le sujet âgé a un métabolisme hépatique moins efficace, il y a un risque d'augmentation des effets recherchés et indésirables. D'autre part le sommeil se modifie avec l'âge, il sera plus fragmenté sur la journée avec plus de siestes diurnes, moins de sommeil nocturne et avec une avance de phase (lever et coucher précoces). Il conviendra de privilégier le respect de cette architecture en évitant la prescription de benzodiazépines pour

simuler un sommeil considéré comme "normal" et qui ne sera pas physiologique.

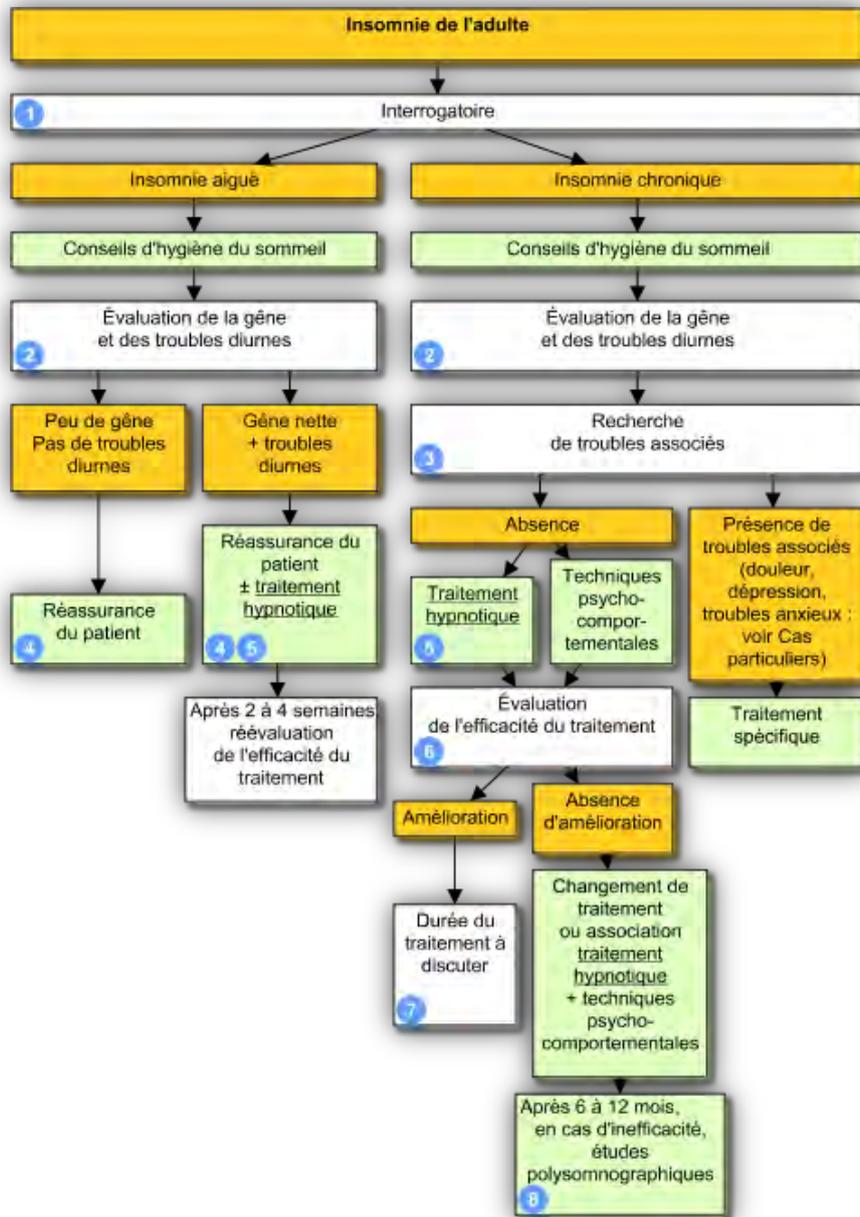


Figure 11: Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte.

D'après VIDAL Recos, "Insomnie de l'adulte" [2]

En fonction du type d'insomnie et des troubles associés, la stratégie thérapeutique peut varier:

Lorsque l'**insomnie est liée à un facteur environnemental** (bruit, lumière, température) le traitement consistera à éliminer le facteur et à rétablir les règles d'hygiène de sommeil. Un hypnotique pourra être prescrit temporairement.

Quand l'insomnie est due à un **trouble du rythme circadien**, le réajustement du cycle éveil-sommeil s'appuiera sur les facteurs synchronisateurs que sont la lumière et l'activité physique. Il sera conseillé de respecter le même horaire de lever, de limiter les siestes, de favoriser l'activité physique en journée ainsi que l'exposition à la lumière naturelle. La photothérapie pourrait avoir un rôle favorable dans ces troubles.

Pour les **insomnies d'ajustement**, le traitement repose si possible sur l'éviction du facteur stressant, une thérapie cognitivo-comportementale peut être envisagée. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être proposé, soit avec un sédatif léger à base de plantes (phytothérapie). Dans ce cas, bien qu'aucune étude n'apporte d'éléments permettant de les situer en terme d'efficacité, un simple effet placebo n'est ni à écarter ni à dédaigner. [19] Soit avec un hypnotique (antihistaminique, benzodiazépine ou apparenté) pendant une période limitée, à la plus faible dose efficace et après avoir informé des effets indésirables et des modalités d'arrêt (diminution progressive).

Lorsque l'insomnie est **associée à une affection médicale** un hypnotique peut être proposé temporairement, en plus du traitement de la pathologie associée.

Quand les troubles du sommeil sont **associés à une affection psychiatrique**, en plus du traitement de cette affection on pourra y associer une thérapie cognitivo-comportementale, et si besoin un traitement hypnotique d'une durée brève.

Si l'insomnie est provoquée par un **syndrome d'apnée du sommeil** ou un **syndrome des jambes sans repos**, le patient devra être adressé à un centre du sommeil.

Lors du traitement d'une insomnie il est important de suivre le patient dans la durée afin de vérifier l'efficacité du traitement et si besoin le modifier ou l'arrêter, mais aussi une fois le traitement terminé pour éviter toute reprise des troubles du sommeil.

Partie II - Les traitements

De nombreux facteurs doivent être pris en compte lors de la prise en charge de l'insomnie comme les habitudes de sommeil, l'environnement au coucher, l'âge de la personne, ses pathologies et ses traitements. Si elle existe, la cause de l'insomnie doit être recherchée afin de recourir à un traitement étiologique. Les conseils d'hygiène du sommeil sont indispensables dans tous les cas et certaines thérapies non médicamenteuses montrent des effets bénéfiques. La prescription médicamenteuse, lorsqu'elle est nécessaire, doit suivre certaines règles pour éviter les risques liés à ces traitements.

1 - Règles d'hygiène du sommeil

Le sommeil est relativement stable chez un individu, probablement en relation avec son patrimoine génétique, mais sa durée et son architecture peuvent varier en fonction de l'âge, des habitudes, de l'environnement ou des horaires de sommeil. C'est sur ces paramètres que l'on va s'appuyer pour définir les règles d'hygiène de sommeil.

Cela commence par **connaître ses besoins et s'écouter**. En effet une personne dort en moyenne 8h par jour, mais certains petits dormeurs se contentent de 6h de sommeil alors d'autres ont besoin de 9 à 10 heures pour se sentir reposés. [21] Par ailleurs, certaines personnes auront un endormissement plus tardif et seront plutôt du soir alors que d'autres seront du matin car ils s'endorment plus tôt. Et cela peut changer en fonction de l'âge, en effet les enfants sont plutôt du matin, leur sommeil se produit en moyenne de

21 heures à 7 h 30, puis à l'adolescence le coucher devient plus tardif et la plage de sommeil se situera de 22 h 30 à 8 heures environ à l'âge de 15 ans. Jusqu'à 20 ans l'horaire spontané d'endormissement a tendance à continuer de se décaler vers la nuit, puis après 20 ans l'heure de coucher s'inverse progressivement pour redevenir de plus en plus précoce avec les années. À 60 ans, le temps de sommeil se situe entre 22 h 30 et 7 heures. [22] Il est également important de s'écouter en restant attentif aux signes de fatigue (bâillements, yeux qui piquent...).

Par conséquent la première étape d'une bonne hygiène de sommeil sera de connaître ses besoins en sommeil et de les respecter.

L'environnement est le second paramètre que l'on peut corriger pour améliorer le sommeil.

Cela commence le soir en diminuant les stimulations visuelles comme les écrans ou les lumières fortes qui auront pour effet de maintenir éveillé. Pour cela, il est préférable de privilégier un environnement sombre et calme avant d'aller se coucher.

Lors du coucher, la chambre ne doit pas être surchauffée, la température optimale pour s'endormir est de 18 à 20°C. La pièce doit être calme et bien isolée des bruits extérieurs et de la lumière.

Dès les premiers moments de la journée, pour être plus en forme il est conseillé d'utiliser une lumière vive et d'aménager son réveil avec des habitudes comme prendre un douche.

Les habitudes et le **mode de vie** jouent aussi un rôle important dans le sommeil.

Certaines d'entre elles sont à éviter comme la prise de stimulants le soir. En raison de sa demi-vie (4 à 6 heures), la caféine contenue dans le thé et le café est à éviter dans les heures précédant le coucher. Elle a pour effet d'allonger la latence d'endormissement, de raccourcir la durée totale du sommeil, d'augmenter le temps de sommeil lent (stade 2) et de raccourcir le sommeil profond (stade 3 et 4) aboutissant à un sommeil de moins bonne qualité. [22] [23]

L'alcool pris une heure avant le coucher entrainera lui aussi un éveil matinal prématuré ainsi qu'un sommeil fragmenté.

La nicotine est à déconseiller une heure avant de se coucher en raison de son effet stimulant.

Le sport, quant à lui, se révèle bénéfique au sommeil surtout si il est pratiqué entre 4 et 8 heures avant de se coucher. Et contrairement aux idées reçues, pratiquer un sport moins de 4 heures avant de se coucher n'est pas déconseillé car il augmente le temps total de sommeil, diminue la durée des éveils nocturnes et n'augmente que légèrement la latence d'endormissement. [24]

Pour un sommeil de bonne qualité il est également important d'avoir des horaires réguliers. Ainsi, notre corps anticipe et programme plus facilement les mécanismes qui vont nous permettre de nous endormir. Cela est d'autant plus important pour le lever car c'est à ce moment-là que nous nous exposons à la lumière qui est le signal de remise à l'heure nécessaire à la synchronisation de notre horloge interne. [25] Le soir, pour diminuer la durée d'endormissement il est conseillé de conditionner son corps au sommeil en répétant les mêmes gestes avant de se coucher comme de la lecture, boire une tisane ou utiliser des techniques de relaxation.

En plus des règles d'hygiène du sommeil, il existe d'autres traitements non médicamenteux des insomnies dont font partie les thérapies comportementales et cognitives.

2 - Les thérapies comportementales et cognitives (TCC)

Le traitement de l'insomnie repose dans un premier temps sur le traitement de la cause du trouble du sommeil et sur la correction de l'hygiène du sommeil. Dans un second temps les thérapies comportementales et cognitives ont révélé leur efficacité contre les insomnies, elle sont particulièrement recommandées pour les insomnies liées à une affection psychiatrique et les insomnies psychophysiologiques. Les séances de TCC peuvent être réalisées individuellement ou en groupe (4 à 12 participants) et elles comportent 6 à 8 séances à un rythme hebdomadaire.

2.1 - Mécanismes physiopathologiques:

Avec le temps, une insomnie occasionnelles est susceptible d'induire des changements d'habitudes et de comportements qui vont contribuer à entretenir les symptômes et amener vers l'insomnie chronique.

Trois facteurs expliquent l'évolution d'une insomnie aigue en insomnie chronique:

2.1.1 - Les facteurs prédisposants

Ce sont les facteurs qui existent avant l'apparition de l'insomnie et qui prédisposent au passage vers l'insomnie chronique. On distingue les facteurs biologiques (hyperactivation physiologique, hyperéveil, dérégulation chronobiologique), les facteurs psychologiques comme l'anxiété, la rumination excessive, un évènement traumatique passé, les traits de personnalité et l'histoire personnelle marquée par un fait stressant ou une maladie psychologique. Il y a aussi des facteurs sociaux comme les horaires professionnels et autres éléments de la vie interférant avec le sommeil, ou son partenaire de lit.

2.1.2 - Les facteurs précipitants

C'est ce qui déclenche l'épisode d'insomnie aigu. Cela peut être un évènement stressant de la vie comme une modification de l'environnement, un changement du rythme de vie ou des petits soucis quotidiens associés à une rumination, mais également la survenue d'une maladie ou la prise de médicaments entraînant une insomnie.

2.1.3 - Les facteurs perpétuants

Ce sont des stratégies d'adaptation inappropriées, mises en place involontairement par l'insomniaque en réponse à l'insomnie aiguë, qui vont entretenir ces troubles du sommeil et favoriser le passage à la chronicité. C'est sur ces facteurs que s'appuie la TCC.

-Augmentation du temps passé au lit

Suite à l'insomnie le patient va se coucher plus tôt pour essayer de trouver le sommeil. Cela entraîne une augmentation du temps passé éveillé au lit donc l'efficacité du sommeil qui est le rapport du temps de sommeil sur le temps passé au lit diminue.

- Ensuite on adopte peu à peu des comportements incompatibles avec le sommeil.

L'association négative entre le lit et le sommeil entretiennent l'insomnie. Les stimulus habituels (chambre, lit, extinction de la lumière) deviennent inducteurs d'éveil. Cela va favoriser le passage vers la chronicité.

-Des processus cognitifs comme la crainte de ne pas dormir ou la surestimation des conséquences de l'insomnie vont entretenir l'anxiété d'aller dormir. Cela s'oppose à l'état de détente nécessaire à l'endormissement et entraîne le maintien de l'insomnie.

La TCC consiste d'une part à corriger les mauvais comportements en utilisant la méthode de la restriction du temps passé au lit et la méthode du contrôle du stimulus. D'autre part elle agit sur les processus cognitifs en corrigeant les conceptions erronées sur le sommeil et en diminuant l'anxiété.

Dans ses recommandations sur la prise en charge de l'insomnie, la HAS décrit

le contrôle du stimulus et la restriction du temps de sommeil comme les techniques les plus efficaces car elles permettent une "amélioration au moins modérée du délai d'endormissement et du maintien du sommeil, des performances diurnes et de la qualité de vie" [19]. Ces deux thérapies comportementales peuvent être utilisées seules ou en association, et elles peuvent être enrichies d'une thérapie cognitive.

2.2 - Méthode de contrôle du stimulus [19] [26]

Le contrôle du stimulus vise à recréer une association mentale entre le coucher et le sommeil en évitant au patient de passer trop de temps éveillé au lit grâce à ces consignes:

- Se coucher seulement en cas de somnolence
- Sortir du lit lorsqu'il est impossible de s'endormir (ou se rendormir) au bout de 15 à 20 minutes. Aller dans une autre pièce, s'occuper de façon non stimulante et attendre que le sommeil se fasse à nouveau sentir.
- Ne retourner se coucher qu'en cas de somnolence
- Répéter l'étape précédente autant de fois que nécessaire.
- Se lever à la même heure chaque matin, quel que soit le nombre d'heures passées à dormir, même le weekend.
- Pas de sieste la journée.

Ces consignes sont maintenues jusqu'à ce que le délai d'endormissement devienne égal ou inférieur à 30 minutes pendant 4 semaines.

2.3 - Méthode de la restriction du temps de sommeil [19] [26]

Cette technique vise à restreindre le temps passé au lit pour produire un léger état de privation afin d'amener le patient à ressentir de la somnolence au moment du coucher. Son but est d'ajuster le temps passé à dormir sur la durée optimale du sommeil calculée à l'aide de l'agenda du sommeil afin d'obtenir un coefficient d'efficacité du sommeil ($(\text{temps de sommeil} / \text{temps passé au lit}) \times 100$) égal au moins à 85%.

- On calcule le temps moyen de sommeil du patient à partir d'un agenda tenu sur au moins 8 jours, et on prescrit un temps passé au lit égal à cette durée.

- L'heure de lever doit rester la même.

- La restriction de sommeil se pratique en retardant l'heure de coucher par tranches de 15 minutes. Si au bout de 10 jours l'efficacité du sommeil ne s'améliore pas, on retarde l'heure du coucher de 15 minutes supplémentaires.

- Le temps passé au lit ne doit jamais être inférieur à 5 heures.

- Les siestes diurnes sont interdites.

- Quand l'index d'efficacité du sommeil est supérieur ou égal à 85%, le temps passé au lit pourra être augmenté de 15 minutes en 15 minutes, en avançant l'heure du coucher.

Cette technique est efficace pour améliorer l'efficacité du sommeil même si au début une baisse de la vigilance diurne peut se faire sentir. Ces méthodes s'insèrent dans un plan de suivi sur plusieurs séances afin de

vérifier la bonne observance, la compréhension et le rappel des instructions ainsi que la pleine adhésion du patient. Leur efficacité est attestée sur des délais de 6 mois à 2 ans après la fin des traitements.

Ces deux thérapies comportementales peuvent être enrichies d'une thérapie cognitive qui permet d'identifier et de corriger les pensées inadaptées et les croyances irrationnelles existantes chez les patients ayant une insomnie chronique. En effet, certaines situations comme la difficulté à s'endormir ou ne pas dormir suffisamment peuvent engendrer des pensées négatives (comme "je ne serais pas en forme demain") à l'origine d'anxiété et d'énervement qui vont nuire au sommeil. Le but de cette thérapie cognitive est d'aider le patient à repérer les pensées négatives, pour cela il lui sera demandé de noter toutes ces pensées puis chaque item sera repris pendant la séance. Celle-ci permettra de prendre conscience de ces pensées négatives, de chasser les idées préconçues (par exemple: on doit dormir au moins 8 heures pour être en forme, etc.) et de dédramatiser la situation.

Ces thérapies cognitivo-comportementales restent encore peu développées en France. Elles relèvent de praticiens spécialisés (psychiatres, psychologues) qui sont encore peu nombreux (environ 2000 en France en 2015) [27] et ne sont pas toujours remboursées par l'assurance maladie. Ces inconvénients font qu'à l'heure actuelle l'accessibilité à ces traitements est extrêmement limitée.

3 - Les traitements pharmacologiques

Plusieurs classes pharmacologiques sont utilisées pour traiter l'insomnie. Chaque molécule possède ses propres caractéristiques et le choix de l'hypnotique se fera en fonction de ses effets indésirables, son métabolisme, son délai d'action et sa demi-vie. Ces éléments seront à la fois des avantages ou des inconvénients en fonction des personnes et des effets recherchés.

Introduction:

Les progrès accomplis sur les connaissances de la neurobiologie du sommeil ont permis d'identifier les cibles qui vont influencer les neurotransmissions impliquées dans les troubles du sommeil. Ces cibles peuvent être des molécules impliquées dans les processus homéostatique du sommeil (GABA, adénosine, galanine) ou circadien (mélatonine). Le sommeil sera induit en influençant positivement ces neurotransmissions (Benzodiazépines, mélatonine, etc.).

Mais ces cibles peuvent également être des molécules impliquées dans le processus de veille, c'est le cas de l'histamine, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine, la noradrénaline et les orexines/hypocrétines. Dans ce cas le sommeil sera provoqué en influençant négativement ces neurotransmissions (antihistaminiques, antagonistes des orexines, etc.).

3.1 - Les benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines et apparentés ne sont délivrés que sur ordonnance. Ce sont les hypnotiques les plus vendus en France. En 2010, 48,2 millions de boîtes ont été vendues et cela représente 76,3 % de la consommation totale d'hypnotiques.

Ils agissent via le GABA qui est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux et dont les récepteurs sont retrouvés dans l'ensemble du cerveau. Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs: les récepteurs canaux GABA-A à réponse rapide, et les récepteurs GABA-B liés aux protéines G à réponse plus lente. Récemment, une autre sous-classe de récepteurs GABA-C ont été décrits. Ce sont des récepteurs canaux, ils sont essentiellement retrouvés dans l'hippocampe et la rétine.

Historiquement, les molécules de la famille des benzodiazépines ont remplacé progressivement les barbituriques qui avaient un faible index thérapeutique (dose efficace proche de la dose toxique) et qui pouvaient entraîner une forte tolérance et dépendance conduisant souvent au coma voire au décès.

3.1.1 - Mécanisme d'action:

Les benzodiazépines ont pour cible les récepteurs GABA-A qui contrôlent l'ouverture d'un canal chlore. Ce récepteur est un complexe macromoléculaire formé de 5 sous unités glycoprotéiques (deux alpha, deux bêta, et un gamma ou delta) disposés autour d'un pore. Celui-ci laisse passer

des ions chlorure (Cl^-) dans le neurone lorsque le GABA se fixe sur son site de liaison (Figure 12). Ces ions chargés négativement vont provoquer une hyperpolarisation du neurone le rendant moins sensible aux stimulations.

Il existe plusieurs types de récepteurs GABA-A qui se différencient par leurs sous-unités. Chaque sous-unité peut se retrouver sous plusieurs formes, il existe 6 type de sous-unités α , trois de β , trois de γ , et un de δ . La multitude de combinaisons possibles est à l'origine de la grande hétérogénéité de ces récepteurs, mais en réalité deux combinaisons sont prédominantes.

La première combinaison de ce récepteur appelée BZ1 (ou Oméga-1) est constituée de deux sous-unités $\alpha 1$, deux $\beta 2$ et un $\gamma 2$. Il représente 45% des récepteurs GABA-A du cerveau et il se localise principalement dans le cervelet, le cortex et l'hippocampe. Son activation a des effets sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques.

Les seconds types de récepteurs sont appelés BZ2 (ou Oméga-2), cette population de récepteurs est plus hétérogène et elle comprend les sous-unités $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$ [28] [6], ils sont présents dans le striatum, l'hippocampe et la moelle épinière et leur activation a surtout un effet myorelaxant et anticonvulsivant.

On peut noter que le récepteur BZ2 n'a pas d'effet hypnotique contrairement au récepteur BZ1, et que ce dernier est le seul à posséder la sous-unité $\alpha 1$. Donc si l'on recherche un effet uniquement hypnotique, le ciblage de la sous-unité $\alpha 1$ semble être une solution pour activer seulement les récepteurs BZ1.

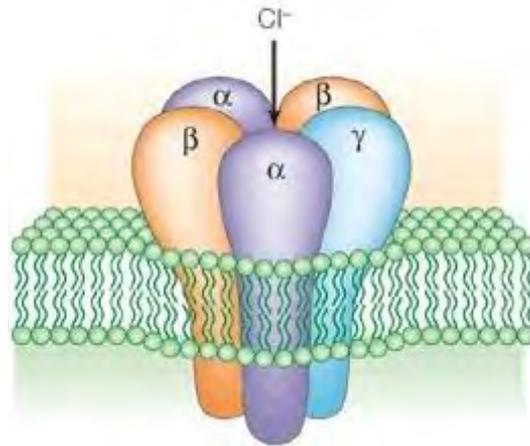


Figure 12: représentation du récepteur GABA-A.

D'après Nature Reviews Neuroscience 6, 565-575 (July 2005) doi:10.1038/nrn1703 [29]

Les récepteurs GABA-A possèdent plusieurs sites de fixation. Le GABA se fixe à l'interface entre les sous-unités α et β . Les benzodiazépines se fixent sur un site différent du GABA et agissent comme modulateurs allostériques. Ils se lient de manière non spécifique à 4 des 6 types de sous-unités α (α_1 , 2, 3 et 5) et entraînent une modification du récepteur facilitant le passage des ions Cl^- en présence de GABA, et donc une inhibition neuronale plus importante. D'autres molécules possèdent des sites de fixation sur ce récepteur GABA-A, c'est le cas des barbituriques, des stéroïdes et de l'alcool. Ils possèdent chacun un site de fixation différent de celui du GABA et des benzodiazépines, mais leur action est similaire. Ils sont eux aussi des modulateurs allostériques du GABA, ils augmentent ainsi la durée d'ouverture du canal chlore. Ces différents sites de fixation peuvent expliquer les interactions avec l'alcool qui va majorer les effets sédatifs des benzodiazépines.

3.1.2 - Effets thérapeutiques:

Les benzodiazépines ont toutes des propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes, amnésiantes et antiépileptiques. Mais toutes ne disposent pas d'AMM dans ces indications [2]. Concernant le sommeil, les benzodiazépines ont pour effet de diminuer la latence d'endormissement et d'augmenter la durée totale de sommeil. Malheureusement cette augmentation ne s'applique qu'au stade 2 c'est-à-dire au sommeil lent, alors que le sommeil profond et paradoxal sont diminués. Cette modification de l'architecture du sommeil fait que les benzodiazépines et apparentés agissent plutôt comme des molécules "anti-éveil", empêchant de se réveiller, plutôt que des promoteurs du sommeil.

De plus ils ne sont pas indemnes d'inconvénients: troubles mnésiques et cognitifs, développement d'une tolérance et dépendance, phénomène de sevrage si arrêt brutal.

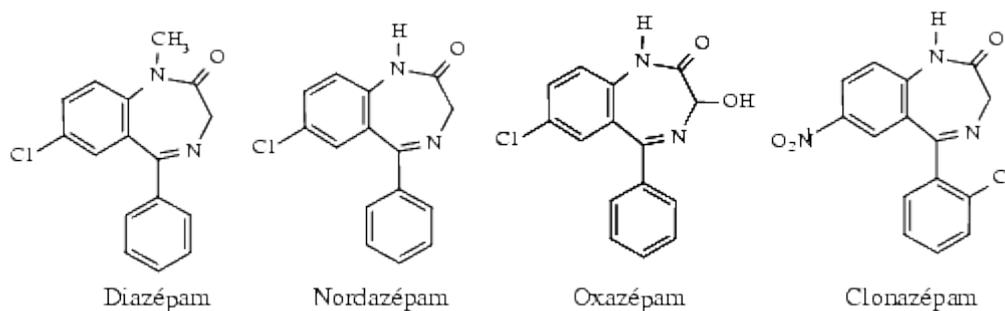


Figure 13: Structure chimique des benzodiazépines.

Pharmacorama.com [30]

On peut classer les benzodiazépines et apparentés en trois groupes en fonction de leur demi-vie: courte (de 1 à 6 heures), moyenne (de 6 à 20 heures) et

longue (plus de 20 heures) (Figure 14). Les molécules utilisées à visée hypnotique sont celles qui ont la demi-vie la plus faible pour éviter les effets résiduels en journée. Les benzodiazépines à longue durée de vie seront utilisées pour leurs effets anxiolytiques.

Utilisation	DCI	Nom commercial	Classe	T _{max}	T _{1/2} (h)
<i>Hypnotique</i>	Estazolam	Nuctalon	Benzodiazépine	15' - 30'	17
	Lormetazepam	Noctamide	Benzodiazépine	3h	10h
	Loprazolam	Havlane	Benzodiazépine	1h	8h
	Nitrazepam	Mogadon	Benzodiazépine	2 - 3h	16 - 48h
	Temazepam	Normisson	Benzodiazépine	45' - 4h	5 - 8h
	Zolpidem	Stilnox	Apparenté aux BZD	30' - 3h	2,4h
	Zopiclone	Imovane	Apparenté aux BZD	1,5 - 2h	5h
<i>Anxiolytique</i>	Lorazepam	Temesta	Benzodiazépine	30' - 4h	10 - 20h
	Diazepam	Valium	Benzodiazépine	30' - 1,5h	32 - 47h
	Alprazolam	Xanax	Benzodiazépine	30' - 2h	10 - 20h

Figure 14: Indications et caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines et apparentés [31]

3.1.3 - Utilisation

L'utilisation de benzodiazépines est contre indiquée chez les personnes souffrant d'insuffisance respiratoire sévère comme une BPCO à un stade sévère, mais aussi dans les cas d'insuffisance hépatique sévère (aiguë ou chronique), dans les syndromes d'apnée du sommeil et les myasthénies.

Ces médicaments interagissent tous avec l'alcool qui a pour effet d'augmenter l'effet sédatif des benzodiazépines car il se fixe lui aussi sur le récepteur GABA-A et potentialise l'action du GABA.

De plus, le Zolpidem (Stilnox[®]) et le zopiclone (Imovane[®]) possèdent d'autres précautions d'emploi notamment avec la rifampicine, un inducteur enzymatique

qui augmente leur métabolisme hépatique, cela entraînera une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de ces deux molécules.

Les inhibiteurs enzymatiques sont aussi susceptibles de modifier l'efficacité du zolpidem et du zopiclone en diminuant leur métabolisation hépatique ce qui augmente leurs effets sédatifs. C'est le cas de certains antibiotiques: clarithromycine et erythromycine, d'antifongiques: voriconazole, ketoconazole et itraconazole ainsi que du ritonavir (Inhibiteur de protéase anti VIH) [31].

3.1.4 - Molécules apparentées aux benzodiazépines

Deux molécules, le zolpidem et le zopiclone possèdent les mêmes mécanismes d'action que les benzodiazépines tout en ayant une structure chimique différente.

Le **zopiclone** (Figure 15) est la première a avoir été mise sur le marché (1987).



Figure 15: Structure chimique du zopiclone (Imovane®).

D'après Wikimedia Commons

Elle appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones et comme les benzodiazépines c'est un modulateur allostérique des récepteurs GABA-A en se fixant sur les sous unités $\alpha 1$, 2, 3 et 5. Donc elle agit indifféremment sur les

récepteurs BZ1 (possédant la sous-unité $\alpha 1$) et BZ2 (possédant les sous-unités $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$) qui sont les deux principaux types de récepteurs GABA-A.

Son délai d'absorption est rapide (T_{\max} de 1.5 à 2 heures) ainsi que sa demi-vie d'élimination (5 heures). Sa biodisponibilité est élevée (80%) et elle subit une métabolisation hépatique puis une élimination rénale. Chez la personne âgée, la biodisponibilité est augmentée (94%) et la demi-vie d'élimination est plus longue (environ 7 heures).

La posologie maximale est 7,5 mg par jour, c'est également la posologie recommandée pour un adulte de moins de 65 ans. Pour les sujets insuffisants rénaux, hépatiques, en cas d'insuffisance respiratoire ou pour les personnes de plus de 65 ans, la posologie recommandée est de 3.75 mg par jour. Il n'a pas été observé de tolérance dans les études qui l'ont testé sur 4 semaines. Son effet sur le sommeil est légèrement différent de celui des benzodiazépines. Les électro-encéphalogrammes enregistrés durant le sommeil ont montré que le zopiclone diminue le stade I, prolonge le stade II, respecte ou prolonge les stades de sommeil profond (III et IV) et respecte le sommeil paradoxal. L'architecture du sommeil est mieux conservée qu'avec les benzodiazépines.

Le **zolpidem** (Figure 16) est la seconde molécule apparentée aux benzodiazépines à être apparue sur le marché.

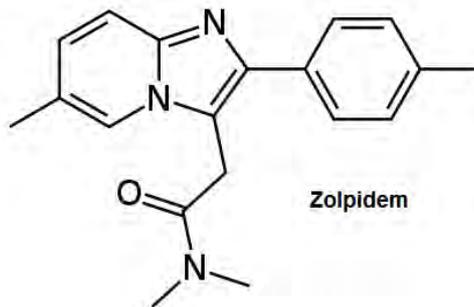


Figure 16: Structure chimique du zolpidem (Stilnox®).

D'après Wikimedia Commons

D'un point de vue chimique elle appartient à la classe des imidazopyridine. Elle se distingue des autres benzodiazépines et apparentés par son affinité pour la sous unité α_1 uniquement. Cette sélectivité lui permet de cibler préférentiellement les récepteurs BZ1 responsable des effets hypnotiques. Après administration, le zolpidem est rapidement absorbé, les concentrations maximales sont atteintes en 30 minutes à 3 heures et la demi-vie d'élimination moyenne est de 2,4 heures.

Il est métabolisé au niveau hépatique qui le transforme en métabolites inactifs qui seront ensuite éliminés dans les urines (60 % environ) et les fèces (40 %).

La posologie habituelle et maximale chez l'adulte est de 10 mg par jour, et elle sera diminuée à 5 mg par jour chez les insuffisants hépatiques et les personnes âgées.

Concernant ses effets sur le sommeil, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Les enregistrements électro-encéphalographiques du sommeil ont montré que le zolpidem prolonge le

stade II aussi bien que les stades du sommeil profond (III et IV), et que pour une posologie recommandée il n'influence pas la durée totale du sommeil paradoxal. L'architecture du sommeil sera très proche d'un sommeil normal.

3.2 - Les antihistaminiques

Habituellement utilisés dans le traitement des allergies, les antihistaminiques H1 sont aussi utilisés comme hypnotiques. Des spécialités sont disponibles en pharmacie sans ordonnance (doxylamine, Phénergan[®], Théralène[®] sirop). D'autres sont disponibles uniquement sur ordonnances (Liste II) et sont remboursées (Théralène[®] en comprimés et en solution buvable). La doxylamine (Donormyl[®], Lidene[®], Noctyl[®]) est la spécialité la plus utilisée, en 2013 elle se classe au 13ème rang des médicaments sans ordonnance les plus vendus [32].

Ces antihistaminiques sont des antagonistes compétitifs, réversibles pour la plupart, et très sélectifs des récepteurs H1 qui sont localisés dans les muscles lisses (poumons, intestin), dans l'endothélium vasculaire (artères, muqueuses nasales, peau...) et dans le SNC. Certains ont aussi un effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (aussi appelé effet anticholinergique ou effet atropinique).

Cette action anticholinergique est à l'origine de certaines contre-indications (Glaucome aigu par fermeture de l'angle, troubles prostatiques) et des effets indésirables: sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, augmentation de la pression intraoculaire et rétention urinaire [31].

Les antihistaminiques sont classés en deux groupes, ceux de première génération, avec des effets anticholinergiques et sédatifs, et ceux de deuxième génération, non anticholinergiques et peu sédatifs. Parmi les antihistaminiques de première génération, trois molécules possèdent l'indication "insomnie": l'alimémazine (Théralène[®]), la prométhazine (Phénergan[®]) et la doxylamine (Donormyl[®], Lidene[®], Noctyl[®]), et toutes sont disponibles sans ordonnance excepté le Théralène sous forme de comprimés et de gouttes.

Ces traitements sont tous les trois contre-indiqués en cas de rétention urinaire lors de troubles uréthro-prostatiques et de glaucome par fermeture de l'angle, mais aussi en cas d'antécédents d'agranulocytose (seulement Théralène[®] et Phénergan[®]) [31].

Ces antihistaminiques (Figure 17) ont tous une demi-vie longue ($T_{1/2}$ de 10 heures pour la doxylamine et 10 à 15 heures pour le Phénergan[®]) ce qui est un inconvénient pour une utilisation comme hypnotique car l'effet sédatif se prolongera le lendemain de la prise.

Nom commercial	DCI	Tmax	T1/2
Phénergan	Prométhazine	1,5 à 3 h	10 à 15 h
Théralène	alimémazine	Donnée indisponible	variable, souvent prolongée
Donormyl Lidene Noctyl	doxylamine	2h (cp pelliculé) 1 h (cp effervescent)	10 h

Figure 17: Caractéristiques pharmacocinétiques des antihistaminiques sédatifs [31]

Dans tous les cas, en automédication le traitement sera donné pour une durée de 2 à 5 jours, au-delà duquel il devra être réévalué.

Lors d'une grossesse, le choix se portera sur la doxylamine car les données sur son utilisation chez la femme enceinte sont nombreuses et rassurantes. En revanche pour l'allaitement il est préférable d'utiliser le zolpidem et le zopiclone qui n'ont qu'un très faible passage dans le lait maternel. [33]

3.3 - La mélatonine

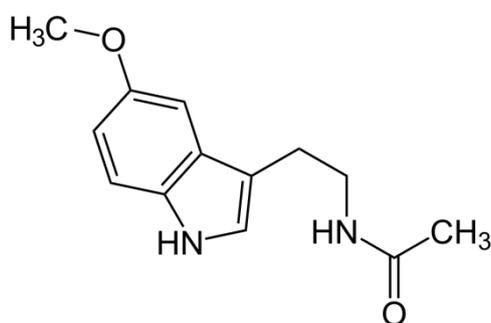


Figure 18: Structure chimique de la mélatonine

D'après Wikimedia Commons

La mélatonine (Figure 18) est une hormone produite par la glande pinéale (ou épiphyse) en absence de lumière et qui agit comme synchronisateur sur le sommeil, comme nous l'avons vu précédemment (*Partie I - 1.4 régulation des états de veille et de sommeil*).

Elle est disponible à un dosage de 2mg sous le nom de Circadin[®] (Liste II, non remboursé) et à des dosages inférieurs dans de nombreux compléments alimentaires disponibles sans ordonnances.

3.3.1 - Production

Elle est produite à partir d'un précurseur: le tryptophane. Cet acide aminé est un acide aminé essentiel qui n'est pas synthétisé par notre corps et donc qui doit être apporté par l'alimentation. Il peut passer la barrière hémato-encéphalique et se retrouver dans le cerveau. Dans l'épiphyse il subit une hydroxylation et une décarboxylation pour former de la sérotonine. Celle-ci sera à son tour acétylée et déméthylée pour donner de la mélatonine (Figure 19).

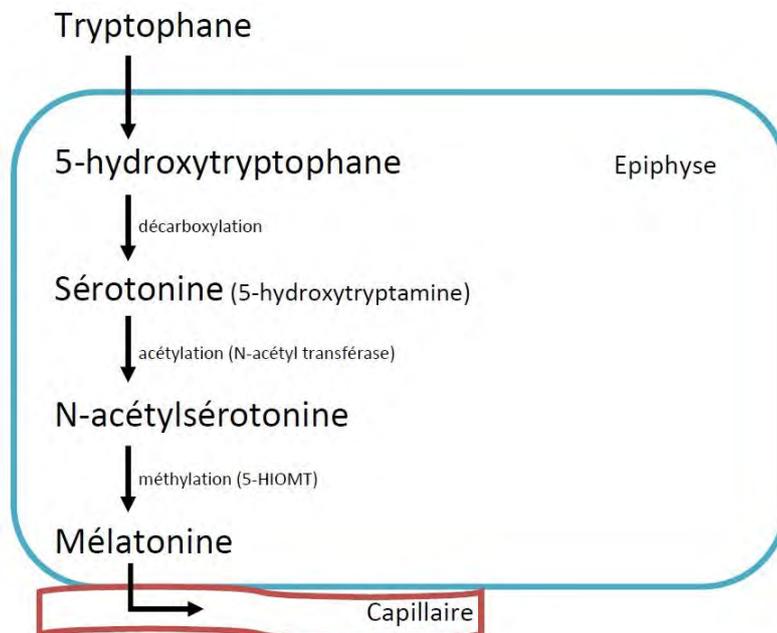


Figure 19: Synthèse épiphysaire de la mélatonine.

Il n'y a pas de stockage de mélatonine, une fois synthétisée elle sera directement libérée dans le sang. Une fois dans la circulation sanguine, elle pourra traverser la barrière hémato-encéphalique. La dégradation de la mélatonine se fait par voie hépatique, elle fait intervenir les cytochromes CYP1A1, 1A2 et 2C19 qui vont la transformer en un métabolite inactif le 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT) qui sera ensuite éliminée dans les urines.

La sécrétion de mélatonine commence en début de soirée et augmente en début de nuit pour atteindre un pic plasmatique entre 2 et 4 heures du matin puis diminue jusqu'à une valeur minimale en journée (Figure 20). Une grande variabilité interindividuelle peut exister mais le taux de sécrétion sera très proche d'un jour à l'autre chez une même personne et aura tendance à diminuer avec l'âge.

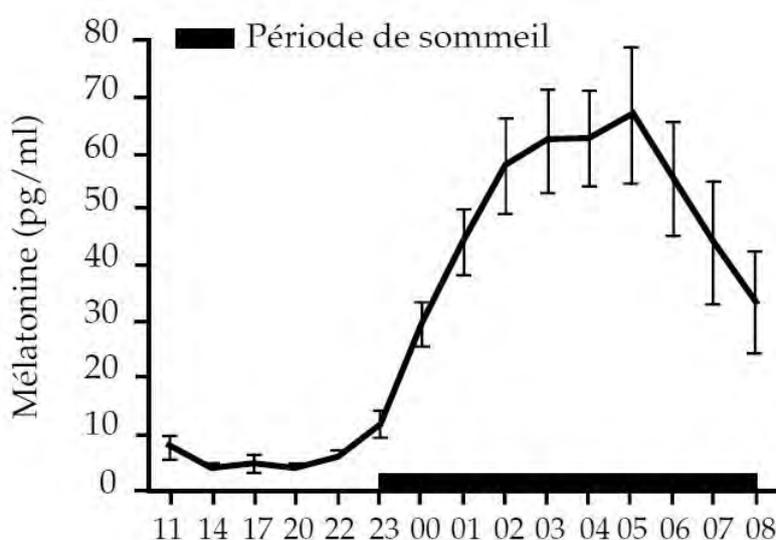


Figure 20: Variation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'heure.

D'après Inserm "Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires" [34]

3.3.2 - Pharmacodynamie

La mélatonine agit sur deux types de récepteurs membranaires appelés MT1 et MT2 qui sont liés à des protéines G, ainsi qu'à un récepteur MT3 correspondant à une enzyme appelée quinone réductase 2. Seuls les récepteurs MT1 et MT2 sont impliqués dans le sommeil et la régulation des rythmes circadiens. Ces deux récepteurs sont encore peu connus mais de récentes découvertes

réalisées par l'institut de recherche du centre universitaire de santé McGill [35] ont montré qu'ils ont des rôles opposés dans la régulation du sommeil. Les récepteurs MT1 agissent sur le sommeil paradoxal et bloquent le sommeil profond alors que le récepteur MT2 favorise le sommeil profond, celui qui a un effet régénérateur. Une molécule sélective des récepteurs MT2 serait probablement une solution pour améliorer le sommeil profond sans modifier l'architecture du sommeil. C'est le cas de la molécule UCM765 dont les recherches sont actuellement en cours et dont les résultats sont prometteurs après avoir été testée chez le rat et la souris [35]. La mélatonine quant à elle n'a qu'un effet modéré sur le sommeil car elle se lie sur les deux types de récepteurs qui ont des effets opposés.

En France la mélatonine est commercialisée sous le nom de Circadin[®], les comprimés sont dosés à 2 milligrammes. En raison de la métabolisation rapide de la mélatonine, le Circadin[®] est sous une forme galénique à libération prolongée qui lui permet de mimer la libération physiologique nocturne.

3.3.3 - Pharmacocinétique

Le Circadin[®] possède un fort métabolisme hépatique, sa biodisponibilité n'est que de 15% et sa demi-vie est courte (3,5 à 4 heures). Son absorption est modifiée par la prise alimentaire, le Tmax sera augmenté (3 heures s'il est pris pendant un repas au lieu de 45 minutes) et la Cmax sera diminuée. Il est donc conseillé de le prendre après le repas une à deux heures avant le coucher.

3.3.4 - Interactions

De part son métabolisme hépatique, l'effet du Circadin® sera augmenté par les inhibiteurs du métabolisme hépatique (fluvoxamine, cimétidine, œstrogènes, et quinolones) et diminué par les inducteurs du métabolisme hépatique (carbamazépine, rifampicine et tabac). Une autre étude a mis en évidence une possible augmentation des effets sédatifs lors d'une administration concomitante de mélatonine avec des benzodiazépines et apparentés. [31]

3.3.5 - Efficacité et tolérance

Deux études cliniques de phase III (NEURIM VII et NEURIM IX) randomisées et en double aveugle ont comparé le Circadin® à un placebo pendant 3 semaines chez des patients de plus de 55 ans avec un diagnostic d'insomnie primaire. Ces études ont montré une efficacité modeste sur la latence d'endormissement qui est diminuée de quelques minutes et sur les scores de qualité du sommeil et de comportement au réveil qui sont améliorés par rapport au groupe placebo. De plus il n'y a pas de phénomène de sevrage ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Néanmoins, les études ne concernent pas les personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou très âgées et l'efficacité n'a pas été étudiée dans l'insomnie chronique.

La tolérance du Circadin® est bonne, des effets indésirables ont été déclarés par 9,5% des patients (contre 7,4% de ceux sous placebo). Les plus fréquents sont la fatigue, somnolence, céphalées, nausées, douleur abdominale. Dans la

littérature, "l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif" [31] [36].

La Commission de la Transparence attribue à cette spécialité un Service Médical Rendu faible. D'une part car il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité, et d'autre part car elle n'est indiquée que pour un nombre restreint de patients (patients âgés de 55 ans ou plus) par rapport à la population totale des patients atteints d'insomnie primaire.

En revanche, son rapport efficacité/tolérance est jugé modeste. Et même si aucune étude ne compare directement la mélatonine aux autres traitements médicamenteux, la HAS estime qu'elle "pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique en permettant de réduire la surconsommation des benzodiazépines et apparentés et la iatrogénie qui leur est associée". [37]

L'Amélioration du Service Médical Rendu est insuffisante (ASMR V) dans la prise en charge de l'insomnie primaire compte tenu de la faiblesse des données cliniques d'efficacité.

Pour le moment, le Circadin® n'est pas remboursé chez l'adulte.

Depuis septembre 2015 il dispose d'une prise en charge à titre dérogatoire dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans " le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus ayant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistiques" [38] [39]. Dans ce cas le Circadin® est remboursé selon un forfait de

500 euros par an en présentant à l'assurance maladie les factures ainsi que les prescriptions.

3.3.6 - Compléments alimentaires à base de mélatonine

En dessous de 2 milligrammes la mélatonine peut être utilisée dans les compléments alimentaires. En 2012 l'European Food Safety Authority (EFSA) et la Commission Européenne ont autorisé les compléments alimentaires contenant de la mélatonine à utiliser 2 allégations santé. Ils peuvent désormais prétendre "soulager les effets subjectifs du décalage horaire", à condition de délivrer 0,5 mg de mélatonine par dose, et "réduire le temps nécessaire à l'endormissement" à condition d'en délivrer 1 mg par dose.

Par contre ils ne peuvent ni prétendre "améliorer la qualité du sommeil", ni "aider à réguler les rythmes circadiens".

3.4 - Antagonistes de l'orexine

Les neurones à orexine sont localisés dans l'hypothalamus et ils émettent des prolongements vers de nombreuses aires du cerveau (*Partie I - 1.5.1- Les neurones impliqués dans l'éveil*). Ils sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (rôle orexigène) ainsi que dans l'état d'éveil et leur dysfonctionnement aurait un lien avec la narcolepsie. Ces neurones communiquent par le biais de deux neuropeptides, les orexines A et B qui interagissent avec les récepteurs 1 et 2 de l'orexine, leur antagonisation pourrait ainsi jouer un rôle dans l'induction et le maintien du sommeil.

En 2012, une étude a démontré qu'un double blocage des deux récepteurs à l'orexine était plus efficace pour promouvoir le sommeil qu'un blocage d'un seul des deux récepteurs [40]. Les recherches se portent donc sur des antagonistes des deux récepteurs de l'orexine que l'on appelle DORA (pour Dual Orexin Receptor Antagonist).

Les antagonistes des récepteurs de l'orexine diminuent la latence d'endormissement et augmentent la durée du sommeil tous en conservant l'architecture normale du sommeil, contrairement aux benzodiazépines et apparentées qui peuvent diminuer le sommeil profond et paradoxal.

Plusieurs molécules sont en cours d'essais cliniques. Le lemborexant (laboratoires Eisai) est en phase III d'essai clinique depuis août 2015, et le SB-649,868 (laboratoire GSK) est en phase II. Les laboratoires Actelion et GSK ont été les premiers (2007) à développer un antagoniste des récepteurs de l'orexine avec l'almorexant. La phase III des essais cliniques de cette molécule s'est terminée en novembre 2009 [41] mais le 28 janvier 2011, Actélion et GSK décident de mettre fin au développement de cette molécule à cause des effets indésirables mais le rapport n'a pas été rendu public [42].

Actuellement une seule molécule, le suvorexant (Belsomra[®]) du laboratoire Merck (connu sous le nom de MSD) a terminé les essais cliniques. Les experts de la FDA se sont prononcés pour la commercialisation du suvorexant aux Etats-Unis en février 2015. Ils se sont appuyés sur un essai de phase 2B, réalisé en double aveugle pour évaluer les doses de 10, 20, 40 et 80 mg et d'un

placebo, ainsi que sur trois essais de phase 3 (1 de sécurité au long cours et 2 d'efficacité) qui ont inclus 1784 patients recevant le suvorexant aux doses de 15 mg et 30 mg (chez les plus de 65 ans) et de 20 mg et 40 mg (chez les plus jeunes). Le suvorexant est également disponible au Japon depuis novembre 2014.

3.4.1 -Pharmacocinétique

Concernant la cinétique du suvorexant, son Tmax médian est de 2 heures (30 min à 6 heures) et sa demi-vie d'élimination est longue (environ 12 heures). Il subit un métabolisme hépatique principalement par les CYP3A et minoritairement par le CYP2C19.

Le suvorexant est métabolisé plus lentement chez les femmes et chez les personnes obèses, et il existe encore peu de données sur les associations médicamenteuses avec le suvorexant [43].

3.4.2 - Effets indésirables

Le suvorexant a surtout été étudié à des doses élevées (20 et 40 mg) qui ont prouvé une efficacité sur le sommeil mais qui ont aussi provoqué des effets indésirables. Le principal est la somnolence diurne, elle apparaît chez 7% des personnes qui ont pris de faibles doses, 11% pour les doses élevées contre 3% de ceux qui ont pris le placebo. Un autre effet indésirable important est la survenue d'idées suicidaires pendant le traitement, cela survient chez 0.1% des personnes qui ont pris le placebo, 0.2% pour les faibles doses et 0.7% de ceux qui ont pris des doses élevées [44]. La survenue d'une narcolepsie est un autre

sujet d'inquiétude car elle est souvent associée à une diminution des taux d'orexines. Selon la FDA, au moins un cas possible de cataplexie a été observé durant les études, et ce patient avait "une faiblesse du genou lorsqu'il riait". Ce symptôme n'a plus été retrouvé mais le Dr Ronald Farkas (Investigateur, FDA) précise que la cataplexie peu sévère peut être "facilement négligée" [43].

En raison de son métabolisme diminué chez les femmes, certains effets indésirables ont été deux fois plus présents chez les femmes que chez les hommes. C'est le cas pour les maux de tête, les rêves anormaux, une bouche sèche, une toux ou des infections des voies respiratoires supérieures.

3.4.3 - La FDA prudente

Dans ses conclusions pour la mise sur le marché du suvorexant, la FDA juge qu'il est efficace mais pas sans danger aux doses étudiées. Etant donné que la plus faible dose étudiée en phase 3 (15 mg) n'est pas sans danger et qu'une étude de phase 2 suggère que la dose de 10 mg peut être efficace. La FDA recommande d'utiliser une dose de 10 mg ou moins afin de réduire les risques tout en gardant une efficacité sur le sommeil.

Il est donc dommage que les essais cliniques du suvorexant n'aient pas porté sur l'efficacité des doses plus faibles (5 mg et 10 mg), et qu'il n'ait pas été comparé à un autre hypnotique en plus du placebo. Seul l'almorexant qui a été abandonné avait été comparé au zolpidem [45].

Les recherches sur les doubles antagonistes de l'orexine semblent prometteuses. Le suvorexant permet de s'endormir plus vite et d'augmenter la

durée du sommeil tout en conservant l'architecture normale du sommeil, et sans provoquer de dépendance ni de tolérance, même pour un usage prolongé (12 mois). Bien que l'almorexant ait vu son développement s'arrêter, les futures molécules pourraient bien apporter de nouvelles données sur leur tolérance et leur efficacité afin d'apporter de nouvelles alternatives pour traiter les troubles du sommeil.

Certaines thérapies alternatives aux traitements médicamenteux et disponibles sans ordonnance peuvent se révéler efficaces dans la prise en charge des troubles du sommeil. À l'officine, on retrouve principalement la phytothérapie et l'homéopathie.

3.5 - La phytothérapie

La phytothérapie peut se révéler intéressante pour traiter l'insomnie légère car ces médicaments sont disponibles sans ordonnance, ils provoquent peu d'effets indésirables et ne semblent pas provoquer de dépendance.

En France une vingtaine de plantes sont "traditionnellement utilisées" dans les troubles mineurs du sommeil, mais selon le magazine Prescrire, il existe "peu d'évaluations rigoureuses concernant leur efficacité, et la connaissance de leurs risques potentiels est quasi nulle." En effet, pour prouver de manière certaine l'efficacité d'une substance ou d'une plante, l'étude clinique doit être randomisée, contrôlée (comparée à un placebo) et de taille suffisante pour que

les différences observées ne soient pas dues au hasard. Mais ces études coûtent cher et les industriels ne souhaitent pas investir dans ces recherches car les plantes étudiées ne peuvent pas être brevetées. Dans ce contexte, en Europe et dans le Monde, trois organismes d'évaluation des plantes médicinales ont vu le jour. Ce sont la Commission E (en Allemagne), l'ESCOP (en Europe) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), ils ont publié pour chaque plante des monographies très bien documentées sur leurs usages thérapeutiques.

Parmi les plantes réputées favoriser l'endormissement, la **Valériane** (*Valeriana officinalis*) est celle qui est la plus étudiée. Les extraits de cette plante semblent avoir une efficacité modeste mais supérieure à un placebo sur la qualité ressentie du sommeil. En pratique, il vaut mieux éviter de l'utiliser sous forme de poudre ou d'extraits alcooliques de titre élevé car ils peuvent contenir des valépotriates qui seraient cytotoxiques et mutagènes. Selon Prescrire, "il est préférable d'utiliser les extraits aqueux, tels que les tisanes, ou des extraits hydroalcooliques de titre faible" qui ne contiennent pas ces valépotriates [46].

La **passiflore** est une autre plante qui a des vertus sédatives. On utilise principalement ses parties aériennes (fleurs et feuilles) qui contiennent des alcaloïdes lui permettant d'être utilisée dans les états anxieux et les troubles du sommeil. En Allemagne, ses propriétés sédatives sont reconnues par la commission E.

L'**aubépine** est un arbrisseau épineux du genre *Crataegus* dont les sommités fleuries sont utilisées pour lutter contre les palpitations, le stress et les troubles

du sommeil. De nombreuses molécules actives sont retrouvées dans l'aubépine comme les flavonoïdes les acides triterpéniques et des procyanidines. La consommation se fait principalement par des infusions.

La **mélisse** est une autre plante aux vertus apaisantes, elle est utilisée pour lutter contre le stress et les troubles du sommeil, mais aussi dans les troubles digestifs et spasmes d'origine nerveux. Les parties utilisées sont les feuilles, on les prépare le plus souvent en infusion ou sous forme de teinture mère, mais aussi sous forme de poudre.

Le **Houblon** (*Humulus lupulus*) est également bénéfique sur le sommeil, il peut être utilisé le soir en infusion. Ces indications sont également reconnues en Allemagne par la Commission E. Les strobiles (organes reproducteurs en forme de cône) du houblon contiennent de nombreuses molécules actives dont le méthylbutanol à l'origine de l'effet sédatif.

D'autres plantes sont aussi utilisées pour soulager les troubles du sommeil comme:

- Le tilleul
- La verveine odorante
- La lavande
- L'eschschooltzia

En revanche, la Ballotte et le cimifuga sont déconseillés car suspectés d'hépatotoxicité, et l'anémone pulsatile pouvant provoquer des effets indésirables graves, notamment neurologiques et tératogènes chez l'animal [47].

Certaines plantes peuvent aussi être utilisées en **aromathérapie** pour leurs huiles essentielles. Pour lutter contre l'insomnie, les huiles essentielles les plus utilisées sont la camomille noble (*Chamaemelum nobile*), la lavande vraie (*Lavendula angustifolia*), le mandarinier (*Citrus reticulata*) et le petit grain bigarade (*Citrus aurantium*) [48] [49]. Ils sont principalement utilisés en usage externe en massage sur le plexus solaire avant le coucher, ou en diffusion. Ils sont déconseillés chez la femme enceinte surtout dans les 3 premiers mois de grossesse ainsi que chez les enfants de moins de 6 ans.

3.6 - L'homéopathie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique créée par le Docteur Samuel Hahnemann au début du XIXème siècle et qui repose sur trois principes qui sont la **loi de similitude**, la **loi de l'individualisation** et le procédé des **hautes dilutions**. Les avantages de l'homéopathie est qu'elle ne provoque aucun effet indésirable ni aucune dépendance, qu'elle n'interagit pas avec les autres traitements et qu'elle ne possède pas de contre indications.

La loi de similitude veut que la guérison d'un symptôme passe par l'absorption d'une substance qui provoque ces mêmes symptômes chez un sujet sain. Par exemple un piqûre d'abeille provoque une rougeur, un œdème et une douleur brûlante soulagée par le froid, donc une préparation homéopathique à base d'abeille (*Apis*) soulagera ces mêmes symptômes (rougeurs, œdèmes, douleurs soulagées par le froid) quelle que soit leur origine (infectieuse, rhumatismale, piqûre d'insecte...).

Le principe d'individualisation signifie qu'en homéopathie on soigne l'individu malade et non la maladie. Donc un même symptôme chez deux malades différents aura certainement deux traitements différents.

Le troisième principe est celui des hautes dilutions, c'est-à-dire que pour qu'une substance obéisse à la loi de similitude elle doit être diluée plusieurs fois dans de l'eau (ou dans un mélange d'eau et d'alcool) au point qu'on n'y trouve habituellement plus de traces chimiques des molécules qui composaient la substance originale. Entre chaque dilution le mélange obtenu doit être agité une centaine de fois, c'est ce que l'on appelle la succussion. L'association dilution/succussion est appelée dynamisation et cette étape est essentielle.

Une fois l'extrait dilué, il pourra être présenté sous forme de granules, globules, comprimés ou en solution.

La pratique de l'homéopathie est assez développée en France, en effet, 56 % des Français l'utilisent, et 36% des Français y ont régulièrement recours (121 - 126). Les médicaments homéopathiques sont inscrits à la pharmacopée Française et remboursables à hauteur de 30 % par la sécurité sociale. En 2013 la vente de ces médicaments représentait 100 millions d'euros.

Dans les troubles du sommeil, l'homéopathie est surtout utilisée pour traiter l'insomnie occasionnelle, la prise sera de 5 granules au coucher et pourra être répétée une à plusieurs fois avant l'endormissement. Diverses souches sont traditionnellement utilisées pour lutter contre les troubles du sommeil, à l'officine le pharmacien peut conseiller **[50]**:

-Aconitum napellus 15 CH qui est indiqué pour les personnes qui se réveillent vers 1 h du matin avec des palpitations, une sensation d'avoir chaud et un certain degré d'anxiété, qui peut être motivé par un cauchemar.

-Argentum nitricum 9 CH pourra être utilisé lorsque le comportement habituel du patient est de nature précipitée.

- Arnica montana 9CH est à conseiller lorsque l'endormissement est difficile en raison d'efforts physiques inhabituels.

- Cocculus indicus 9 CH pour les personnes sensibles au décalage horaire.

- Coffea cruda ou Coffea tosta 9 CH sont indiqués lorsque l'endormissement est gêné par une idéation intense.

- Gelsemium sempervirens 7 CH est à proposer lorsque l'insomnie survient dans un contexte d'anxiété vis-à-vis d'un évènement à venir.

- Ignatia amara 9 CH est à utiliser lorsque l'anxiété provoque une sensation d'impossibilité de respirer à fond.

- Nux vomica 15 CH est indiqué chez les personnes dont l'endormissement est gêné par une colère récente et/ou lorsqu'il existe un réveil nocturne suivi d'une idéation intense.

D'autres spécialités homéopathiques indiquées dans les troubles du sommeil associent plusieurs souches et sont disponibles sous diverses formes (granules, comprimés, gouttes, sirops): Homéogène 46[®], L.72[®], Passiflora composé, Sédatif PC[®] et Quiétude[®]. (Les compositions de ces spécialités sont listées dans l'annexe 8).

Partie III - Problèmes liés à l'usage d'hypnotiques

1 - Usage des hypnotiques en France

Afin de limiter la consommation et les risques des benzodiazépines dans la population française, les autorités sanitaires ont publié en 2013 un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [3] afin de mettre en place les futurs plans d'action.

Cet état des lieux nous dévoile que la France est le deuxième pays Européen (derrière la Suède) qui consomme le plus de Benzodiazépines hypnotiques avec 4,2 millions de consommateurs par an.

En 2010, 50,7 millions de boites d'hypnotiques (benzodiazépines et apparentés) ont été vendues en ville. L'âge médian des consommateurs est 56 ans et c'est le plus souvent des femmes (64,2 %).

Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines (anxiolytique et hypnotique) émanent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des généralistes (90 %).

35 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques ont une seule délivrance, mais en revanche 17,4 % des utilisateurs prennent des benzodiazépines hypnotiques en continu (2 délivrances en moins de 64 jours) dont la moitié d'entre eux durant plus de 5 ans. De plus, 35 % de ces utilisateurs "réguliers" ont des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM.

Cette forte consommation peut entraîner une diminution progressive des effets recherchés (tolérance) ainsi qu'une dépendance qui peut provoquer un syndrome de sevrage lors de l'arrêt et qui pourra être à l'origine de la reprise du traitement.

2 - Tolérance et dépendance

Les benzodiazépines comme d'autres médicaments psychotropes sont susceptibles de provoquer une tolérance ainsi qu'une dépendance, même à des doses thérapeutiques.

2.1 - Tolérance

Aussi appelée accoutumance, la tolérance est une diminution progressive de l'effet thérapeutique lors d'un usage régulier. Elle peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.

2.2 - Dépendance

La dépendance à un médicament (ou pharmacodépendance) est définie par l'OMS [51] comme "un état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois

d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments". Cette définition de la pharmacodépendance peut être simplifiée en la définissant comme "un état dans lequel l'individu a besoin de doses répétées du médicament pour se sentir bien ou pour éviter de se sentir mal".

Le principal risque d'une pharmacodépendance est la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du médicament. Celui-ci est fonction de la durée du traitement (rare avant 4 mois), de la dose et de la demi-vie de la molécule. En effet, selon la molécule, la probabilité et l'intensité d'un syndrome de sevrage seront plus élevées pour les benzodiazépines à demi-vie courte [52].

2.3 - Syndrome de sevrage

Lors du sevrage, le système nerveux qui s'était habitué à l'hypnotique doit se réadapter à fonctionner sans cette drogue. Le syndrome de sevrage est caractérisé par des signes et des symptômes qui sont généralement l'opposé des effets provoqués par la molécule en question [53] [54].

Les benzodiazépines et apparentés produisent un sommeil sans rêves, donc un arrêt brusque entrainera des insomnies avec des cauchemars. L'effet myorelaxant sera remplacé par une tension musculaire, des tremblements et parfois des spasmes, l'effet anxiolytique laissera place à des crises d'anxiété et les propriétés anticonvulsivantes pourront être remplacées par des crises d'épilepsie, toutefois celles-ci ne surviennent que très rarement lors d'un arrêt brutal, et presque jamais lors d'un arrêt progressif.

2.3.1 - Définition

Le DSM-IV définit les **4 critères diagnostiques** d'un sevrage aux hypnotiques [53]:

Critère A - Un syndrome de sevrage survient après la réduction importante ou l'arrêt de la prise après **plusieurs semaines au moins** d'utilisation régulière.

Critère B - Quelques heures ou quelques jours après l'arrêt ou la diminution de la prise, **au moins deux des symptômes suivants** se manifestent:

- 1- hyperactivité neurovégétative qui se manifeste par une élévation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, ou de la température corporelle, avec transpiration.
- 2- augmentation du tremblement des mains
- 3- insomnie
- 4- nausées, parfois accompagnées de vomissements
- 5- dans les sevrages sévères: hallucinations ou illusions visuelles, tactiles ou auditives
- 6- agitation psychomotrice
- 7- anxiété
- 8- crise convulsive de type grand mal

Critère C - Ces symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Critère D - Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

2.3.2 - Evolution

L'évolution dans le temps du syndrome de sevrage dépendra de la demi-vie de la molécule.

Pour les benzodiazépines à **demi-vie courte** (moins de 10 heures), les symptômes du sevrage débutent le lendemain de la prise avec un pic d'intensité le second jour suivi d'une amélioration au quatrième et cinquième jour.

Les benzodiazépines à **demi-vie longue** comme le diazépam ($T_{1/2} = 37$ à 47 heures) auront un syndrome de sevrage plus retardé. Les symptômes peuvent être absents pendant 1 semaine, le pic d'intensité survient la seconde semaine puis les symptômes régressent durant la troisième et quatrième semaine.

De plus, une benzodiazépine qui a été prise pendant longtemps et à forte dose sera susceptible d'entraîner un syndrome de sevrage plus sévère.

Au regard de la forte consommation de benzodiazépines et des risques qui en découlent, les autorités sanitaires mettent en place depuis de nombreuses années plusieurs projets visant à diminuer cette consommation.

3 - Actions mises en place pour limiter leur consommation

Pour faire face à la forte consommation de benzodiazépines et apparentés les autorités sanitaires mettent en place depuis plusieurs années un certain nombre de mesures afin de favoriser le bon usage de ces médicaments. Ces mesures touchent trois domaines que sont la législation de ces médicaments, la surveillance et les campagnes de communication et d'information des professionnels de santé ainsi que du grand public.

3.1 - Mesures législatives

3.1.1 - Restriction d'utilisation et retrait du marché

En 2012 et 2013 trois benzodiazépines ont fait l'objet de mesures particulières (Annexe 10):

- le clonazépam (Rivotril®), indiqué dans l'épilepsie, il a été largement utilisé hors AMM dans la prise en charge de la douleur (articulaire, neuropathique, etc.) ainsi que dans l'anxiété, les troubles du sommeil ou d'autres troubles psychiatriques. Afin de limiter le risque d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné (trafic) et d'usage hors-AMM, ses conditions d'accès ont été restreintes [55], désormais il ne peut être prescrit que sur ordonnance sécurisée, le pharmacien doit l'inscrire au registre des stupéfiants et sa prescription initiale est réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en pédiatrie. Les renouvellements sont limités à 12 semaines et peuvent être établis par tout prescripteur en présentant conjointement la prescription initiale datant de moins d'un an.

- le tétrazépam (Myolastan[®]) a été utilisé dans le traitement des contractures musculaires, il a été retiré du marché au niveau européen suite à la réévaluation de son rapport bénéfice/risque jugé défavorable en 2013 à cause de réactions cutanées rares mais graves voire mortelles [56].

- le flunitrazépam (Rohypnol[®]) était indiqué dans les troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle et d'insomnie transitoire. Il a longtemps été à l'origine de nombreuses consommations abusives et de détournements et s'est vu dans un premier temps restreint d'utilisation (1997) avec pour seule indication "troubles sévères du sommeil" et encadré par de nouvelles dispositions en 2001 (accès restreint, prescription limitée à 14 jours, délivrance fractionnée de 7 jours sur ordonnance sécurisée). Le laboratoire Roche qui le commercialisait a finalement décidé de le retirer du marché Français pour des raisons commerciales en 2013 [57] [3].

3.1.2 - Encadrement de la prescription et de la délivrance

Depuis 1991, la durée maximale de prescription est de 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Le renouvellement est interdit au-delà de cette durée et la délivrance par procédure exceptionnelle est également interdite [58].

3.1.3 - Baisse du taux de remboursement

Le 1er décembre 2014 les benzodiazépines hypnotiques ont vu leur taux de remboursement passer de 65 % à 15 %. Cette mesure économique a été recommandée par la commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) afin de diminuer leur consommation qui s'étend souvent sur

plusieurs mois alors que leur effet thérapeutique est jugé limité. La HAS souligne que *"au-delà de 28 jours, l'efficacité est incertaine, les risques d'effets délétères augmentent (somnolence diurne, troubles de la mémoire, chutes, accidents,...) ainsi que celui de la dépendance"* [59].

3.2 - Surveillance

Les benzodiazépines qu'elles soient anxiolytiques ou hypnotiques font l'objet d'une surveillance par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

3.2.1 - Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose principalement sur le recueil des effets indésirables, l'enregistrement et l'évaluation de ces informations, la mise en place d'enquêtes ou d'études des risques, et sur la communication de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament. Elle participe aussi à la prise de mesures collectives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications voire retrait du produit) et à la communication vers les professionnels de santé et le public.

Au niveau Européen c'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui joue ce rôle. En France l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance est l'ANSM et elle coordonne l'action des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Tous ces acteurs agissent ensemble, ils mettent en commun toutes les données afin de veiller à la sécurité d'emploi des médicament et à leur bon usage.

3.2.2 - Addictovigilance

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances psychoactives (médicamenteuses ou non), à l'exclusion du tabac et de l'alcool. Le but de l'addictovigilance est d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendances des produits, de surveiller les conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs, d'élaborer les listes des stupéfiants et des psychotropes et de diffuser des alertes les concernant.

En France, le réseau d'addictovigilance a été créé en 1990 et il comprend 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) pilotés par l'ANSM [60] auxquels on peut déclarer les cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances psychoactives comme les benzodiazépines.

3.3 - Actions de communication

L'ANSM met en œuvre différentes actions de communication, elle diffuse des lettres d'information aux professionnels de santé, elle met également en ligne des communiqués et des points d'information sur le bon usage des médicaments ou sur les modifications de prescription et de délivrance.

Depuis 2005 elle a mis en place les pictogrammes sur les boites des médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule.

La HAS a publié en 2006 les recommandations pour la prise en charge de l'insomnie en médecine générale [19], et en 2007 les modalités d'arrêt des benzodiazépines et apparentés [61].

L'ANSM met aussi en ligne des publications comme le rapport de 2013 sur l'utilisation des benzodiazépines, ou la mise au point sur l'arrêt des hypnotiques afin d'informer un nombre toujours plus grand de professionnels de santé.

3.4 - Futures actions concernant les benzodiazépines

Même si les mesures actuelles ont permis de stabiliser voire de diminuer la consommation de benzodiazépines, de nouvelles actions sont envisagées pour favoriser leur bon usage et mieux surveiller leurs effets indésirables.

Au niveau réglementaire, l'une des pistes d'action est l'extension de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée et la réduction de la taille des conditionnements car ils ne sont pas tous adaptés à une prescription courte.

La communication vers les professionnels de santé va se poursuivre, et en particulier les médecins généralistes qui sont à l'origine de 90 % des prescriptions de benzodiazépines et apparentés. Les informations porteront sur la nécessité de "peser" la première prescription, de limiter les posologies et la durée de traitement ainsi que de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement.

La surveillance de ces traitements sera accrue, les données sur les consommations de benzodiazépines seront actualisées régulièrement.

De plus, l'ANSM compte analyser plus précisément le lien suspecté entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence (notamment la maladie d'Alzheimer). L'étude "benzodem" [62] publiée en 2012 dans le BMJ (British Medical Journal) confirme l'existence possible d'une telle association chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces résultats sont convergents avec l'étude des Trois-Cités (3C) qui est une étude de cohorte qui a étudié la survenue de la maladie d'Alzheimer sur 9294 patients pendant 10 ans [63]. Mais ces résultats ne permettent pas d'établir une relation entre la dose, la durée et l'effet, et, selon le groupe d'experts en épidémiologie réuni par l'ANSM, le lien de causalité ne peut pas être mis en évidence avec une certitude suffisante. Cette association, bien que de faible intensité, vient s'ajouter aux autres risques déjà identifiés.

Partie IV - Sevrage, conseil à l'officine

1 - Le sevrage

1.1 - Introduction:

En France, malgré les mesures prises pour limiter la consommation de benzodiazépines et apparentés nous avons vu qu'elles sont parfois utilisées pendant des durées supérieures à celles recommandées et à des doses parfois élevées. Cette forte consommation pouvant entraîner une dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt, les autorités sanitaires publient depuis plusieurs années des recommandations de bonnes pratiques à l'attention des professionnels de santé pour favoriser le bon usage et faciliter le sevrage de ces molécules.

L'objectif du sevrage est d'arriver à arrêter ou diminuer le médicament en limitant le plus possible les symptômes de manque provoqués par ce changement.

Plusieurs protocoles sont utilisés pour y arriver, et le choix se fera en fonction de la benzodiazépine utilisée, de la durée de traitement et des antécédents de la personne. La méthode la plus utilisée est la diminution lente et progressive de la dose, mais d'autres méthodes comme la substitution par une benzodiazépine à demi-vie longue peut être également proposée. Dans les deux cas, la benzodiazépine ou apparenté sera progressivement diminuée pour permettre au corps de fonctionner à nouveau sans aide pharmacologique.

1.2 - Les recommandations

La Haute Autorité de Santé a d'abord publié en 2007 des recommandations sur la "prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale" [17], puis en 2008 des recommandations sur les "modalités d'arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient âgé" [13] et dernièrement, en 2015 elle cible les médecins généralistes, qui sont les principaux prescripteurs de benzodiazépines en publiant une fiche mémo intitulée "arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés: démarche du médecin traitant en ambulatoire" [64]. Ces recommandations de bonnes pratiques sont toutes élaborées par des groupes d'experts multidisciplinaires après analyse de la littérature médicale et scientifique.

1.2.1 - Principes généraux de prescription

Devant chaque nouvelle prescription de benzodiazépines hypnotiques, le médecin doit veiller à respecter la durée de prescription prévue dans l'AMM (28 jours pour les hypnotiques) et il est également recommandé d'anticiper l'arrêt. Pour cela il est recommandé, dès l'instauration du traitement, d'expliquer au patient la durée souhaitée, de l'informer du risque possible de dépendance et de définir les modalités d'arrêt du fait de ces risques. Il est également conseillé devant toute demande de renouvellement de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.

1.2.2 - Sevrage en ambulatoire

Proposer l'arrêt

La décision de débiter le sevrage d'une benzodiazépine ou apparenté doit être partagée par le médecin et le patient. Le médecin doit d'abord proposer au patient de le revoir lors d'une consultation centrée sur les modalités d'arrêt de la benzodiazépine. Il peut soit l'informer oralement lors d'une consultation, soit l'informer par écrit avec une lettre personnalisée, argumentée qui sera remise au patient par le médecin, la HAS met un exemple de lettre à disposition dans ses recommandations. (Annexe 11).

En cas de refus à l'arrêt, il faut éviter de mettre la personne "sous la pression" d'arrêter tant qu'elle n'est pas motivée. Il convient de l'écouter en répondant à ses questions et en lui expliquant que lorsque le traitement est arrêté lentement, les symptômes sont bénins et peuvent généralement être gérés par d'autres moyens non médicamenteux. Chez les patients qui restent préoccupés par l'arrêt du traitement, le médecin peut essayer une petite décroissance de posologie pour emporter leur adhésion [64].

La consultation d'arrêt

Au moment d'entreprendre un sevrage, il convient d'évaluer la difficulté de l'arrêt. Pour cela, le médecin évaluera les attentes du patient ainsi que son degré "d'attachement" aux benzodiazépines. Il peut s'appuyer sur le questionnaire ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines)

(Annexe 12) qui permet d'avoir une indication sur le degré de dépendance du patient aux benzodiazépines.

Lors de cette consultation, il est important de distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière:

Si les doses de BZD sont trop élevées, s'il existe une dépendance à l'alcool ou à d'autres médicaments, une association à des psychotropes, des troubles psychiatriques sévères ou une insomnie rebelle, une **prise en charge spécialisée** sera nécessaire. Cela peut nécessiter l'avis d'un spécialiste (psychiatre, addictologue, psychologue, etc.), voire une hospitalisation. L'arrêt avec substitution par le diazépam peut être envisagé si la personne est très dépendante, si elle a déjà abandonné un sevrage médicamenteux ou si elle consomme plusieurs BZD.

Le médecin généraliste devra aussi rechercher les situations nécessitant des **précautions particulières** comme une dépression, une insomnie chronique, un trouble anxieux caractérisé (trouble panique, TOC), un trouble cognitif ou démence, des antécédents d'échec à l'arrêt ou une surconsommation régulière d'alcool.

Une fois ces situations particulières identifiées, il est recommandé durant la consultation :

- d'informer le patient sur la benzodiazépine consommée: nom de la molécule, ses propriétés (anxiolytiques ou sédatives)

- présenter les risques de la consommation de benzodiazépines au long cours: troubles mnésiques, diminution des réflexes et de la concentration, risque de dépendance, risque de chutes, suspicion de démence, etc.
- présenter les bénéfices de l'arrêt, voire d'une simple réduction de posologie.
- informer des signes pouvant apparaître pendant l'arrêt.
- informer sur les alternatives non médicamenteuses: relaxation, etc.
- informer les autres médecins en charge d'une pathologie intercurrente de l'existence d'un sevrage.

Il est très important que le patient soit acteur du processus d'arrêt, il doit trouver le rythme qui lui convient. Lors d'une étape difficile il est possible, si nécessaire, de maintenir la dose en cours pendant quelques semaines.

Durant l'entretien, afin de suivre l'évolution du sommeil et la diminution des posologies, il peut également être utile de proposer la tenue d'un agenda de sommeil et/ou d'un calendrier de décroissance posologique (Annexe 13) dans lequel le patient pourra noter ses observations et les symptômes qui surviennent.

De plus, si le patient le souhaite, son entourage ainsi qu'une personne de confiance qu'il a désignée et les professionnels qui le prennent en charge peuvent être impliqués dans la démarche d'arrêt [64]. En particulier, le médecin, avec l'accord du patient, peut informer le pharmacien habituel de celui-ci de la stratégie d'arrêt mise en place [61].

Enfin, un protocole pluriprofessionnel de sevrage des benzodiazépines pourra être mis en place avec l'accord du patient. Ce protocole associe plusieurs acteurs (médecin généraliste, spécialiste, pharmacien, infirmière et entourage), et définit leur rôle, le suivi du sevrage, le protocole de partage de l'information, le niveau des signes d'alerte et les modalités de circulation de l'information afin de coordonner leur action [64].

1.2.3 - Modalités du sevrage

En ambulatoire, le sevrage doit se faire de manière progressive, il est conduit sur 8 à 12 semaines voire plusieurs mois (jusqu'à plus de 6 mois) pour les utilisations longues, les posologies élevées ou dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent [65].

La diminution se fait toutes les 1 à 2 semaines par paliers, elle peut être plus importante au début qu'à la fin. La diminution initiale peut débuter à 25 % mais peut aussi être inférieure si l'arrêt s'avère difficile. Il est important que le patient puisse contrôler le rythme de diminution avec l'aide du médecin. Si la diminution est trop rapide ou s'il présente des symptômes liés à l'arrêt, il est recommandé de ralentir la vitesse de réduction ou d'allonger la durée des paliers. Si les signes sont trop importants, un retour à la posologie précédente est possible.

Dans certains cas comme lors de fortes dépendances, pour les benzodiazépines de durée d'action moyenne (alprazolam ou lorazepam), ou quand les préparations ne permettent pas aisément de réaliser une réduction,

un arrêt avec substitution par le diazépam (Valium®) peut être envisagé malgré l'absence de données de bonne qualité sur ce type de sevrage. Le diazépam a une demi-vie plus longue, cela permet d'éviter les fluctuations dans le sang, et il est disponible sous de nombreuses formes (dosages et formulations) qui rendent la décroissance posologique plus aisée. Les recommandations anglaises, notamment celles du Professeur Heather Ashton, psychopharmacologue à l'Université de Newcastle et à l'Institut de Neurosciences et élaboratrice d'un programme de sevrage des benzodiazépines, proposent des schémas d'arrêt sur plusieurs semaines en précisant le rythme de substitution, les doses à utiliser ainsi que la durée de chaque palier [54]. Pour effectuer la substitution elle a élaboré un tableau d'équivalence entre les benzodiazépines, cela permet de connaître la dose de diazépam à utiliser en fonction de la benzodiazépine que l'on remplace (Annexe 14).

Dans son programme de sevrage des benzodiazépines, le Pr Heather Ashton donne une seule exception à la règle de réduction lente. Elle concerne les benzodiazépines à demi-vie très courte comme le zolpidem (2,4 heures) qui est éliminé tellement rapidement que les effets de manques se font ressentir tous les jours (pour une prise lors de la nuit précédente). C'est pour cette raison qu'elle explique dans ses recommandations qu'il peut être arrêté brusquement et sans substitution d'une benzodiazépine à long terme. Elle précise que si des symptômes de sevrage apparaissent, un remplacement par 10 mg de diazépam à diminuer sur plusieurs semaines peut être indiqué.

En France, les recommandations préconisent plutôt la méthode par diminution progressive des doses sans faire de substitution par une autre benzodiazépine.

Suivi médical

Pendant la phase de décroissance posologique, il est important de revoir les patients de manière rapprochée. Au début du sevrage, les recommandations proposent de réaliser une consultation de suivi une semaine après la première diminution de dose, puis à chaque diminution, soit toutes les 2 à 4 semaines. Chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque d'échec ou de syndrome de sevrage, et chez lesquels l'arrêt s'avère difficile, il est recommandé de renforcer et d'adapter le protocole de suivi. Cela peut passer par un suivi téléphonique fréquent ou une délivrance fractionnée en accord avec le pharmacien.

Le suivi médical pendant la réduction de doses est important, ces consultations de suivi doivent permettre:

- d'analyser les symptômes liés à l'arrêt.
- d'évaluer l'adhésion du patient au protocole et de l'encourager à poser des questions.
- de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives.
- de titrer la réduction de posologie et de l'analyser en se servant par exemple du calendrier de décroissance posologique et de l'agenda du sommeil.

Après l'arrêt, il est recommandé de revoir les patients dans les 3 à 7 jours après la dernière prise afin d'évaluer et de les informer du possible rebond d'insomnie et/ou d'anxiété. Afin de limiter le risque de reprise la personne sera invitée à ramener les boîtes de benzodiazépines restantes à son pharmacien.

Les 6 mois qui suivent l'arrêt est la période la plus à risque de reprise, il est donc conseillé de revoir ce patient ou de lui donner la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le médecin en cas de besoin.

1.2.4 - Sevrage à l'hôpital

Le sevrage de benzodiazépines en milieu hospitalier reste exceptionnel, il peut se faire dans deux situations:

- lors d'une hospitalisation programmée spécifiquement pour le sevrage. Cette situation doit rester exceptionnelle et elle concerne les patients qui présentent des facteurs de risque d'échec ou justifiant d'une prise en charge spécialisée (dépression, troubles cognitifs ou démence, consommation d'autres psychotropes, etc.)
- lors qu'une hospitalisation pour un autre motif.

Dans les deux cas, l'arrêt doit toujours être progressif et doit se faire en fonction des capacités du patient et des symptômes de sevrage, mais il peut se faire plus rapidement qu'en ambulatoire [65].

2 - À l'officine

La France compte plus de 22 000 officines réparties sur tout le territoire dans lesquelles on peut voir un professionnel de santé tous les jours et sans rendez-vous. Le pharmacien peut être impliqué dans l'accompagnement du sevrage des benzodiazépines et apparentés, et il est également sollicité au comptoir pour les problèmes de sommeil.

2.1 - Rôle du pharmacien dans l'accompagnement lors du sevrage des hypnotiques

Le sevrage des benzodiazépines est une période délicate et qui peut durer plusieurs mois. C'est pour cela que le patient doit être bien entouré et le suivi médical est souvent indispensable. Dans ces circonstances, le pharmacien peut jouer un rôle dans l'accompagnement du patient tout au long de cette période difficile.

Tout d'abord, le médecin a le rôle central durant le sevrage, il assure le suivi médical et voit le patient en consultation avant, pendant et après le sevrage. Il va tout d'abord éliminer les situations à risques (dépendance à d'autres médicaments, troubles psychiatriques) ainsi que les situations nécessitant des précautions particulières (dépression, alcoolisme, démence ou antécédent d'échec au sevrage). Dans certains cas il pourra demander l'avis de spécialistes (psychiatre, addictologue, psychologue, etc.) qui épauleront le médecin dans le suivi médical.

En plus du suivi effectué par le médecin, le patient doit être bien entouré. Il peut désigner un proche ou une autre personne de confiance pour l'accompagner durant cette période. Cette personne sera informée du plan de sevrage et pourra assister aux consultations de suivi.

Le pharmacien a également un rôle à jouer dans le suivi lors du sevrage des hypnotiques. En effet, la pharmacie est un endroit ouvert 6 jours sur 7 dans lequel il est possible de rencontrer un professionnel de santé sans rendez-vous. Dans ce contexte, les compétences du pharmacien peuvent être sollicitées pour accompagner le patient durant toutes les étapes du sevrage ainsi qu'à chaque renouvellement d'ordonnance. Son rôle sera principalement d'apporter du soutien et des informations au patient afin d'améliorer ses connaissances pour qu'il devienne acteur de son protocole de sevrage.

2.1.1 - Au début du sevrage

Dès le début du sevrage le pharmacien doit inciter le patient à lui faire part de ses interrogations et à poser des questions. Afin d'améliorer la compréhension et la motivation à arrêter son traitement, le pharmacien a la possibilité d'informer le patients sur plusieurs points.

L'**information** portera tout d'abord sur les caractéristiques du médicament consommé comme la vitesse d'élimination, les effets indésirables et les précautions d'emploi.

Il peut également informer sur les **risques d'une utilisation au long cours** avec le risque de diminution des reflexes et de la concentration, les troubles de

la mémoire, le risque de chutes et la survenue d'une dépendance ainsi que le probable lien avec le risque de démence.

Ensuite, il peut éclairer le patient sur les **bénéfices de l'arrêt** de son traitement hypnotique. Les patients qui ont arrêtés les benzodiazépines après une utilisation prolongée disent avoir "des pensées plus claires", "un sommeil plus naturel", une "amélioration de la mémoire". Selon les praticiens, l'arrêt apporte un bénéfice sur "la réduction des chutes", "l'amélioration du sommeil", ainsi que sur la qualité de vie [61] [66].

2.1.2 - Pendant le sevrage

Le patient revient à la pharmacie pour chaque renouvellement d'ordonnance, le pharmacien peut mettre à profit ce passage pour répondre à ses questions. C'est également l'occasion de rappeler les règles d'hygiène du sommeil et de les adapter à ses habitudes et à son mode de vie.

Lors de ce passage le pharmacien peut vérifier la survenue de nouveaux symptômes liés au sevrage, ou l'apparition d'une autre dépendance (augmentation de la consommation d'alcool, de tabac, etc.), ainsi qu'un rebond d'anxiété ou de dépression. Dans ces cas le pharmacien peut inciter le patient à revoir son médecin pour ajuster les paliers de diminution des doses.

2.1.3 - Après le sevrage

Une fois le traitement hypnotique arrêté, le pharmacien conseillera de rapporter les boîtes non utilisées pour éviter toute reprise par le patient ou son entourage si les symptômes réapparaissent, il rappellera l'importance des consultations de suivi dans la semaine après la prise du dernier comprimé et dans les 6 mois qui

suivent l'arrêt et sera d'autant plus attentif à tout signe de réapparition des symptômes ou devant une plainte d'insomnie.

2.2 - Conseils à l'officine devant des troubles du sommeil

Le pharmacien d'officine peut être le professionnel de santé vu en premier recours lors d'une plainte de mauvais sommeil. Il dispose de nombreux médicaments d'automédication mais avant cela il pourra prodiguer des conseils d'hygiène de sommeil et devra orienter le patient vers un médecin dans certains cas.

2.2.1- Eliminer les signes de gravité

En premier lieu, le pharmacien doit éliminer les signes de gravité nécessitant un avis médical. C'est le cas lorsque la personne se sent extrêmement fatiguée en journée, ou bien lorsqu'une autre pathologie est associée comme la dépression, le syndrome des jambes sans repos ou un syndrome d'apnée du sommeil, ou alors lorsque l'insomnie est chronique, c'est-à-dire au moins trois nuits par semaines pendant plus de 4 semaines [67]. Lorsque un de ces signes apparaît, une consultation médicale sera nécessaire.

2.2.2 - Rechercher l'origine

Selon la cause, les troubles du sommeil n'impliquent pas toujours une consultation médicale. Il est important de rechercher l'origine de l'insomnie en interrogeant le patient sur la durée de ce trouble, sur ses caractéristiques (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, réveil trop matinal, etc.) ainsi

que sur ses habitudes de vie (horaires de travail, activité sportive, tabagisme, médicaments, alimentation, alcool).

L'**interrogatoire** doit permettre de mieux connaître le patient et son trouble du sommeil afin de retrouver si possible l'origine de son insomnie. Les causes que l'on peut facilement rechercher sont le plus souvent une anxiété, un stress suite à des problèmes professionnels ou familiaux, un changement d'horaires de lever et de coucher, un décalage horaire après un voyage, une douleur, de mauvaises habitudes (consommation excessive d'excitants ou d'alcool, activités stimulantes le soir, etc.) ou un environnement inadapté au sommeil (bruit, lumière, température, etc.). La recherche de l'origine de l'insomnie est importante car elle permettra de donner les conseils les plus adaptés.

2.2.3 - Conseils à l'officine

Dans une officine, le pharmacien est compétent d'une part pour donner toutes les recommandations concernant les règles d'hygiène du sommeil et d'autre part pour conseiller et délivrer des traitements médicamenteux disponibles sans ordonnance ou prescrits par un médecin.

Hygiène de sommeil

Devant toute insomnie il est pertinent de rappeler les règles d'hygiène du sommeil afin de corriger certains facteurs comme l'environnement (bruit, lumière, température, etc.) ou le mode de vie (alimentation, exercice, alcool, etc.). Même si ces facteurs sont rarement l'origine principale de l'insomnie, ils peuvent aggraver les troubles du sommeil engendrés par d'autres causes. Ces

recommandations d'hygiène du sommeil pourront être utilisées seules ou en complément d'autres approches thérapeutiques.

Tout d'abord, il convient de rappeler que chaque personne a ses propres besoins qu'il faut connaître et respecter. De plus, le sommeil raccourcit avec l'âge, dans certains cas il faudra rassurer la personne et éviter de confondre l'insomnie avec le raccourcissement physiologique du sommeil.

Ensuite, les conseils porteront sur l'**environnement**, l'objectif est de privilégier un environnement confortable, sombre et calme dans la chambre à coucher et la température idéale est de 18 à 20°C. Une bonne isolation phonique et lumineuse est importante car les bruits et la lumière peuvent retarder l'endormissement et gêner le sommeil.

L'hygiène de sommeil passe également par le **mode de vie**, en effet tout ce qui favorise l'éveil comme les boissons stimulantes (thé, café, soda...), l'alcool, la cigarette, la lumière forte et les écrans sont à proscrire dans les heures précédant le coucher. Le repas idéal pour le soir doit être léger et équilibré, c'est-à-dire pauvre en sucres rapides, pas trop gras et surtout riche en sucres lents (pâtes, riz complet, lentilles et autres légumes sec...) qui permettent d'éviter une baisse de la glycémie pendant la nuit et une sensation de faim au réveil. En journée il n'est pas conseillé de faire des siestes trop longues qui peuvent gêner l'endormissement du soir, la durée recommandée pour une sieste est de 20 minutes et la période la plus propice est le début d'après midi juste après le déjeuner. En journée il est recommandé de pratiquer une activité physique afin d'augmenter la fatigue le soir et ainsi raccourcir la durée

d'endormissement. Pour s'endormir plus rapidement le soir, il est conseillé de diminuer la luminosité et de pratiquer une activité calme, comme boire une tisane (valériane, verveine, tilleul...) qui peut être le prétexte à ménager un moment de détente en instaurant un rituel favorable au sommeil.

Pour renforcer son conseil, le pharmacien peut également s'appuyer sur des supports d'information pouvant être donnés aux patients. Ces supports d'information peuvent être des fiches conseils qu'il élabore avec ses connaissances ou provenant du cesp pharm comme la brochure "Bien dormir, mieux vivre" [25].

Les médicaments du conseil

En plus des règles d'hygiène du sommeil, le pharmacien peut délivrer dans certains cas des traitements médicamenteux disponibles sans ordonnances. Cette délivrance concerne surtout les insomnies aiguës après avoir éliminé les signes de gravité nécessitant un avis médical. Ensuite, si cela est possible, le pharmacien adaptera le traitement en fonction de l'étiologie, par exemple la prise en charge d'une insomnie aiguë survenue suite à un décalage horaire après un voyage ne devra pas la même que pour un trouble du sommeil provoqué par des douleurs dentaires.

En première intention il est possible de conseiller de la **phytothérapie** pour ses faibles effets indésirables, sa facilité d'utilisation et son absence d'accoutumance. Le pharmacien a le choix entre de nombreuses formes (gélules, tisanes, EPS, comprimés, teintures mères, huiles essentielles...). La valériane est la plante la plus étudiée, elle a prouvé une efficacité modeste sur

la qualité ressentie du sommeil. Les autres plantes les plus utilisées et les mieux tolérées sont l'aubépine, la passiflore, le houblon, le tilleul, la mélisse, l'oranger et la verveine odorante. Certaines spécialités associent plusieurs plantes dans une même forme (gélules, comprimés, tisanes...) pour combiner l'action de chaque plante. Les plantes utilisées sous forme de tisanes sont à privilégier car en plus de leur propriétés pharmacologiques elles peuvent faire partie des rites préparant le sommeil [46].

L'**homéopathie** peut également être proposée en première intention, il existe de nombreuses formes pharmaceutiques (sirop, comprimés, tubes et doses). C'est la solution la plus adaptée pour les enfants et les femmes enceintes chez qui le recours aux médicaments allopathiques doit rester exceptionnel. Pour la délivrance des tubes et doses, il est nécessaire d'identifier la cause afin de choisir la souche homéopathique adaptée (par exemple *Gelsemium* en cas d'anxiété, *Cocculus indicus* pour les troubles liés au décalage horaire, etc.). Chez le nourrisson, les granulés doivent être dissous dans un peu d'eau dans un biberon ou un verre, les sirops peuvent contenir de l'alcool et sont réservés à l'enfant de plus de 30 mois. Les comprimés orodispersibles peuvent être dilués dans de l'eau afin d'éviter les fausses routes chez l'enfant de moins de 6 ans.

Conseil allopathique:

Les **antihistaminiques** H1 sont des médicaments pouvant être conseillés dans les insomnies aiguës. Trois molécules sont disponibles sans

ordonnance: la doxylamine (Donormyl[®], Lidene[®], Noctyl[®]), la prométhazine (Phénergan[®]) et l'alimémazine (Théralène[®]).

La doxylamine et la prométhazine en comprimés sont réservés à l'adulte, et l'alimémazine en sirop peut être utilisée chez l'enfant de plus de 3 ans pour un effet sur le sommeil (et à partir de 1 an pour les autres indications).

Ces antihistaminiques sont tous les trois contre-indiqués en cas de risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle et pour les patients à risque de rétention urinaire dans le cadre de troubles uréthro-prostatiques. De plus, l'alimémazine et la prométhazine sont également photosensibilisants et contre-indiqués en cas d'antécédents d'agranulocytose. Compte tenu de leur durée d'action, ces médicaments risquent d'entraîner une somnolence diurne.

L'effet sédatif des antihistaminiques n'a pas été testé sur le long terme, leur utilisation doit rester occasionnelle ou se limiter à une durée de 2 à 5 jours maximum.

La **mélatonine** est présente en vente libre dans de nombreux compléments alimentaires à un dosage inférieur à 2 mg. À l'officine elle peut se conseiller pour lutter contre les troubles du sommeil liés à un décalage horaire ou dans d'autres troubles du rythme veille-sommeil, et pour le traitement à court terme des insomnies chez les personnes âgées de 55 ans et plus qui ont souvent un rythme du sommeil mal structuré [68] [69].

Parmi toutes les spécialités disponibles il convient de préférer les formes à libération prolongée qui vont mimer la sécrétion physiologique de mélatonine, car celle-ci à une faible biodisponibilité et une demi-vie très courte. Pour être

bien absorbée, la mélatonine doit être prise à distance des repas, de préférence 1 à 2 heures avant le coucher.

Conclusion

Le sommeil est un moment précieux, il est nécessaire à la restauration de l'organisme ainsi qu'à de nombreux autres domaines. Les troubles du sommeil peuvent avoir de multiples origines. Le traitement repose en premier lieu sur le rappel des règles d'hygiène du sommeil. Les hypnotiques peuvent être utilisés dans un second temps mais leur indication se limite aux insomnies aiguës et la plupart du temps le traitement ne doit pas durer plus d'un mois. Pour les insomnies chroniques, en plus de la prise en charge de la pathologie éventuellement associée (dépression, anxiété, douleur, etc.) le traitement portera préférentiellement sur une thérapie comportementale ou une psychothérapie. En France, même si elles font partie des recommandations de la HAS, ces thérapies cognitivo-comportementales sont peu accessibles. D'une part car leur coût et le temps que le patient doit y consacrer sont importants et d'autre part à cause du faible nombre de praticiens formés.

Parmi les traitements pharmacologiques, la classe d'hypnotiques la plus utilisée est celle des benzodiazépines et apparentés. Mais si leur efficacité est bien établie sur le court terme, elle n'est pas démontrée au-delà de quatre semaines. De plus ils peuvent entraîner un phénomène de tolérance et de dépendance qui rend l'arrêt plus difficile. Dans ce contexte, les autorités sanitaires mettent en place de nombreuses mesures (surveillance, restriction d'utilisation, encadrement des prescriptions, baisse des remboursements et actions de communication) visant à favoriser le bon usage de ces médicaments.

La consommation chronique d'hypnotique conduit le plus souvent à des symptômes marqués lors du sevrage. Pour limiter ces symptômes et éviter les rechutes il est recommandé de réduire progressivement les doses et de procéder à un suivi régulier du patient lors de consultations médicales centrées sur le sevrage. En tant que professionnel de santé, le pharmacien peut jouer un rôle dans l'accompagnement du patient durant le sevrage, et il est également en première ligne pour conseiller et orienter les patients qui viennent à la pharmacie pour des troubles du sommeil.

Actuellement, des solutions existent pour traiter les différents types d'insomnie aiguës mais les risques de sédation le lendemain pour certaines et de dépendances pour d'autres limitent le choix de ces molécules. En revanche, beaucoup moins de solutions sont disponibles pour lutter contre les insomnies chroniques. La découverte des antagonistes de l'orexine ouvre une nouvelle voie dans le traitement de ces insomnies, ils pourraient apporter une solution alternative aux benzodiazépines et seraient utilisables dans les insomnies chroniques, mais on manque encore de recul sur leur tolérance et sur leur efficacité. Les thérapies cognitivo-comportementales, quant à elles, méritent d'être plus largement pratiquées et leur accessibilité se verra peut être améliorée dans les prochaines années.

Bibliographie

1. INPES. Éduquer au sommeil. La santé de l'homme, dossier numéro 388, Mars-Avril 2007
2. VIDAL RECOS. Insomnie de l'adulte
Consulté le 19/04/2016
3. ANSM. État des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. Décembre 2013.
4. Y. DAUVILLIERS, M. BILLIARD. Aspects du sommeil normal. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 17-025-A-10 (2004)
5. SYLVIE ROYANT-PAROLA, JOELLE ADRIEN, CLAUDE GRONFIER. Les mécanismes du sommeil. Paris: Le Pommier, 2013, 177p.
6. M. BILLIARD, Y. DAUVILLIERS. Les troubles du sommeil, 2ème édition. Elsevier Masson, 2011, 544p.
7. Université McGill, Montréal, Canada. Le cerveau à tous les niveaux. Disponible sur "<http://lecerveau.mcgill.ca/>"
Consulté le 19/04/2016
8. Dr. JOELLE ADRIEN. Neurobiologie des états de vigilance. INSERM, DU d'Explorations Neurophysiologiques Cliniques.
9. YVES DAUVILLIERS. Neurosciences cognitives, Chapitre 7 - LE SOMMEIL. Disponible sur "neur-one.fr"
Consulté le 19/04/2016
10. V. FABRE, J. ADRIEN, P. BONNAVION, M. HAMON. Régulation de la veille et du sommeil: les acteurs moléculaires. Bull. Acad. Natle Méd., 2011, 195, no 7, 1551-1565, séance du 11 octobre 2011.
11. MICHEL BILLIARD. Dysfonctionnement hypocrétergique et troubles du sommeil. Bull. Acad. Natle Méd., 2011, 195, no 7, 1567-1581, séance du 11 octobre 2011.
12. PIERRE FORT, PIERRE-HERVÉ LUPPI. INSERM, Les neurones du sommeil identifiés dans le cerveau. Accessible sur "www.inserm.fr/content/download/9934/74690/version/1/file"

Consulté le 19/04/2016

13. SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES. Dossier: Le sommeil dans tous ses états. La Lettre des Neurosciences numéro 44, Université Bordeaux Segalen, 2013.
14. Dr PIERRE-HERVÉ LUPPI. Les circuits neuronaux responsables du sommeil paradoxal. DIU Physiologie et Pathologie du sommeil, Lyon, 18 décembre 2014.
15. Dr PIERRE-HERVÉ LUPPI. Localisation de la source du sommeil paradoxal. Accessible sur "<http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2012/ph-luppi.html>"
Consulté le 19/04/2016
16. SYLVIE ROYANT-PAROLA. Que faire devant une insomnie. Accessible sur "<http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/>".
Consulté le 19/04/2016
17. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Argumentaire. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2006.
18. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. Mai 2012.
19. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Recommandations. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2006.
20. VIDAL RECOS. Insomnie de l'enfant.
Consulté le 19/04/2016
21. INSTITUT NATIONAL DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE. Tout savoir sur le sommeil. Accessible sur "<http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>".
Consulté le 19/04/2016
22. FRANCK SENNINGER. Abord clinique des troubles du sommeil. Éditions Springer. 135p.

23. S. H. ONEN. La caféine. Accessible sur " <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/onen/cafe/>"
Consulté le 19/04/2016
24. FRANÇOIS DUFOREZ, DAMIEN LEGER. Effets de l'activité physique sur le sommeil. Accessible sur
"<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/97/?sequence=39>".
Consulté le 19/04/2016.
25. CESPARM. Brochure "Bien dormir, mieux vivre". Disponible sur "<http://www.cespharm.fr/fr/content/download/4961/89293/version/4/file/bien-dormir-mieux-vivre-le-sommeil-c-est-la-sante-brochure.pdf>"
Consulté le 19/04/2016
26. ISABELLE POIROT. Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. Annales Médico-Psychologiques 170 (2012) 202-207.
27. ASSOCIATION FRANÇAISE DE THÉRAPIE COMPORTEMENTALE ET COGNITIVE. Liste des thérapeutes disponible sur
"http://www.aftcc.org/carte_membres".
Consulté le 19/04/2016
28. ASSOCIATION FRANÇAISE DES ÉTUDIANTS EN CHIMIE THÉRAPEUTIQUE. Traité de chimie thérapeutique volume 7 : Médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier Edition. 2011. 902p.
29. D. BELELLI, J.J. LAMBERT. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA_A receptor. Nature Reviews Neuroscience 6, 565-575 (July 2005) doi:10.1038/nrn1703
30. PHARMACORAMA. Benzodiazépines. Disponible sur
"http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa4_1.php"
Consulté le 19/04/2016
31. VIDAL. Monographies des médicaments. Accessible sur
"<https://www.vidal.fr/>"
Consulté le 19/04/2016

32. ANSM. Rapport: Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Juin 2014.
33. CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENES. Disponible sur "<http://lecrat.fr/medicament.php>". Consulté le 19/04/2016
34. INSERM. Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2001, XII-106 p.- (Expertise collective).
35. CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL. Les secrets de "l'hormone du sommeil" révélés par les chercheurs. 14 décembre 2011. Accessible sur "<https://cusm.ca/newsroom/nouvelles/les-secrets-%C2%AB-%E2%80%99hormone-du-sommeil-%C2%BB-reveles-par-chercheurs>". Consulté le 19/04/2016
36. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). Circadin : résumé des caractéristiques du produit. Accessible sur "http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf". Consulté le 19/04/2016
37. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Circadin 2mg : avis de la Commission de la Transparence du 10 décembre 2008.
38. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation. Juillet 2015.
39. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN. Le 23/06/2010.
40. Morairty SR, Revel FG, Malherbe P, Moreau J-L, Valladao D, Wettstein JG, et al. (2012) Dual Hypocretin Receptor Antagonism Is More Effective for Sleep Promotion than Antagonism of Either Receptor Alone. PLoS ONE 7(7): e39131. doi:10.1371/journal.pone.0039131
41. ClinicalTrials.gov. Almorexant (ACT 078573) in Adult Subjects With Chronic Primary Insomnia (RESTORA 1). Novembre 2009. Accessible sur: "<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608985>"

Consulté le 19/04/2016

42. Actelion.com. Actelion and GSK discontinue clinical development of Almorexant. Accessible sur "<http://www.actelion.com/en/our-company/news-and-events.page?newsId=1483135>"
Consulté le 19/04/2016
43. MEDSCAPE. Nouvelle classe de somnifère : refus de la FDA. 31 mai 2013. Accessible sur "<http://français.medscape.com/voirarticle/3600037>"
Consulté le 19/04/2016
44. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Suvorexant Safety and Efficacy. 29 mai 2013. Accessible sur "<http://www.fda.gov/downloads/.../UCM354215.pdf>"
Consulté le 19/04/2016
45. ClinicalTrials.gov. Effect of a Hypocretin/Orexin Antagonist on Neurocognitive Performance. Juin 2014. Accessible sur "<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243060>".
Consulté le 19/04/2016
46. PRESCRIRE. Plaintes de mauvais sommeil: autant que possible, éviter les somnifères. Février 2008.
47. LE MONITEUR DES PHARMACIES. Formation n°131 : Les Insomnies. 10 septembre 2011.
48. PRANAROM. Huiles essentielles et aromathérapie. Accessible sur "<http://www.pranarom.com/>"
Consulté le 19/04/2016
49. A. ZHIRI, D. BAUDOUX, M.L. BREDAS. Huiles essentielles chémotypées. Edition Inspir Development, 2013, 95p.
50. JEAN-LOUIS MASSON. L'homéopathie de A à Z. Éditions Marabout. Février 2013. 320p.
51. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance - OMS, série de rapports techniques, No. 915 - Trente-troisième rapport. Disponible sur "<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4897f/>".

Consulté le 19/04/2016

52. Centre de pharmacodépendance. Base de connaissances médicales sur les Pharmacodépendances. Accessible sur "centres-pharmacodépendance.net"

Consulté le 20/10/2015

53. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (texte révisé). MASSON Éditeur. Juillet 2005. 1065p.

54. Pr C. HEATHER ASHTON. Les Benzodiazépines: comment agissent-elles et comment s'en sevrer. 2002. Accessible sur "<http://benzo.org.uk/freman/>".

Consulté le 19/04/2016

55. AFSSAPS. Rivotril® (clonazépan) - Modifications de prescription et délivrance. Janvier 2012.

56. ANSM. Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépan (Myolastan et ses génériques). Juillet 2013.

57. ANSM. Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépan) 1mg. Avril 2013.

58. MEDDISPAR. Médicaments à dispensation particulière. Accessible sur "<http://www.meddispar.fr/>".

Consulté le 19/04/2016

59. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Communiqué de presse : Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. 24 juillet 2014.

60. ANSM. Adresses des CEIP, disponible sur "[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/(offset)/3)". Mise à jour mars 2015

Consulté le 19/04/2016

61. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Octobre 2007.

62. Etude "Benzodem" : Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk

- of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012 ;345:e6231.
63. ÉTUDE DES TROIS CITÉS. Publications scientifiques de l'étude des Trois Cités accessible sur "<http://www.three-city-study.com/les-publications-scientifiques-de-l-etude-des-trois-cites.php>". Consultation le 19/04/2016
64. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Fiche Mémo - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Juin 2015.
65. SIDES. Item 75 - Addiction aux médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés). Accessible sur "http://wiki.sides-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:psy:item_75". Consulté le 19/04/2016
66. Iliffe S, Curran HV, Collins R, Yuen Kee SC, Fletcher S, Woods B. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. Aging Ment Health 2004;8(3):242-8
67. LE QUOTIDIEN DU PHARMACIEN. Formation - Conseil à l'officine: Le pharmacien face aux insomnies légères. 11/07/2013.
68. RÉSEAU MORPHÉE. La place des médicaments. Accessible sur "<http://reseau-morphee.fr/troubles-sommeil/retrouver-sommeil/la-place-des-medicaments>". Consulté le 19/04/2016
69. PASSEPORT-SANTÉ.NET. La mélatonine. Octobre 2014. Accessible sur "http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=melatonine_ps". Consulté le 19/04/2016
70. Site internet du laboratoire Boiron (<http://www.boiron.fr/>)
71. Site internet du laboratoire Lehning (<http://www.lehning.com/fr>)

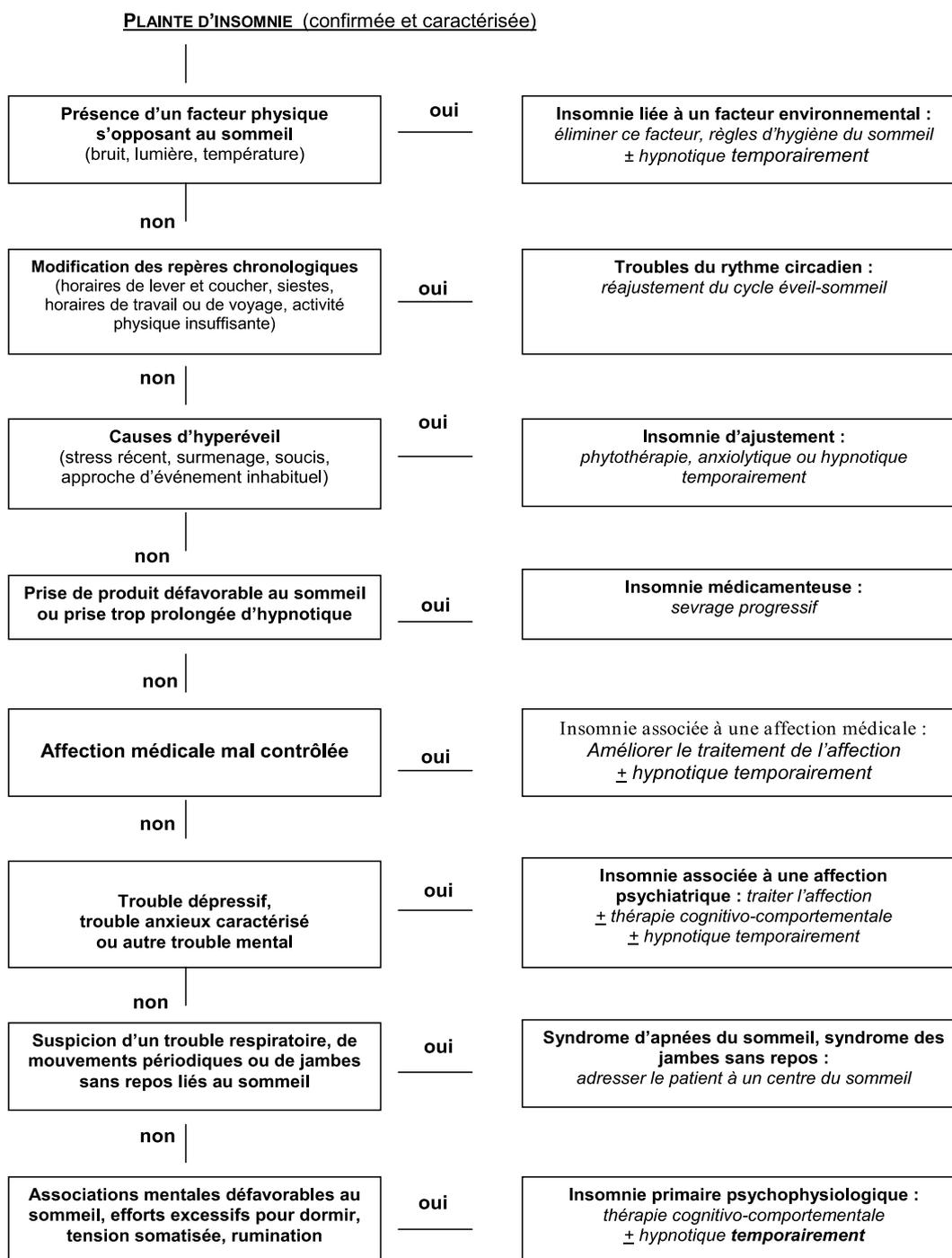
Annexes

Annexe 1: Arbre décisionnel concernant une plainte d'insomnie

[17]

ARBRE DÉCISIONNEL

(inspiré de M. Billiard. Quotidien du Médecin)



Annexe 2 : Echelle de somnolence d'Epworth

(<http://www.sommeil-mg.net>)

Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.

(Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois» :**forte** chance.

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occuper à lire un document | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

Annexe 3: Auto-questionnaire QD2A de Pichot

[17]

Auto-questionnaire QD2A de Pichot

NOM PRÉNOM DATE

En ce moment, ma vie me semble vide	vrai	faux
J'ai du mal à me débarrasser de mauvaises pensées qui me passent par la tête	vrai	faux
Je suis sans énergie	vrai	faux
Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose	vrai	faux
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	vrai	faux
Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit	vrai	faux
J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire	vrai	faux
En ce moment, je suis triste	vrai	faux
J'ai l'esprit moins clair que d'habitude	vrai	faux
J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent ou m'intéressent	vrai	faux
Ma mémoire me semble moins bonne que d'habitude	vrai	faux
Je suis sans espoir pour l'avenir	vrai	faux
En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens	vrai	faux

Score sur 13 réponses :

Vrai :

Faux :

Annexe 4: Inventaire abrégé de dépression de Beck

[17]

INVENTAIRE ABRÉGÉ DE DÉPRESSION DE BECK

NOM PRENOM DATE

Instructions

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions.

Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit la mieux votre état actuel.

*Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez **les** numéros correspondants.*

I. Je ne me sens pas triste	0
Je me sens cafardeux ou triste	1
Je suis tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir	2
Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter	3
<hr/>	
II. Je ne suis pas particulièrement pessimiste ni découragé au sujet de l'avenir	0
Je me sens découragé au sujet de l'avenir	1
Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer	2
Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer	3
<hr/>	
III. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie	0
Je sens que j'ai échoué davantage dans ma vie que la plupart des gens	1
Quand je regarde ma vie passée, je constate que c'est un ensemble d'échecs	2
Je ressens un échec complet dans ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari ou mon épouse, mes enfants)	3
<hr/>	
IV. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances	1
Je n'ai plus aucune satisfaction de quoi que ce soit	2
Je suis mécontent de tout	3
<hr/>	
V. Je ne me sens pas particulièrement coupable	0
Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps	1
Je me sens coupable	2
Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien	3
<hr/>	
VI. Je ne suis pas déçu de moi	0
Je suis déçu de moi	1
Je me dégoûte moi-même	2
Je me hais	3
<hr/>	
VII. Je ne pense pas à me faire du mal	0
Je pense que la mort me libérerait	1
J'ai des plans précis pour me suicider	2
Je me tuerais si je pouvais	3
<hr/>	
VIII. Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les autres gens	0
Actuellement, je suis moins intéressé qu'avant par les autres	1
J'ai perdu la plus grande part de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiments pour eux	2
J'ai perdu tout intérêt pour les autres et je ne leur prête plus aucune attention	3

.../...

IX. Je suis capable de me décider aussi facilement que d'habitude	0
Je suis moins sûr(e) de moi et j'essaie de ne pas avoir à prendre de décision	1
J'ai de grandes difficultés à prendre une décision	2
Je suis incapable de prendre la moindre décision	3

X. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant	0
J'ai peur de paraître vieux (vieux) ou disgracieux(se)	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux(se)	2
J'ai l'impression d'être laid et repoussant	3

XI. Je travaille aussi facilement qu'avant	0
Je dois faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit	2
Je suis incapable de faire le moindre travail	3

XII. Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude	0
Je suis plus facilement fatigué que d'habitude	1
Faire quoi que ce soit me fatigue	2
Je suis incapable de faire quoi que ce soit	3

XIII. Mon appétit est toujours aussi bon	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude	1
Actuellement, mon appétit est beaucoup moins bon	2
Je n'ai plus du tout d'appétit	3

Annexe 5: Echelon HAD

[17]

Echelon HAD

Nom du patient Pr

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à la gauche du questionnaire.

Lisez chaque série de questions et entourez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur les réponses à faire ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouver qu'une réponse longuement méditée.

	A	Je me sens tendu(e) ou énervé (e)	D	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti
	3	La plupart du temps	3	Presque toujours
	2	Souvent	2	Très souvent
	1	De temps en temps	1	Parfois
	0	Jamais	0	Jamais
D		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	A	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
0		Oui, tout autant	0	Jamais
1		Pas autant	1	Parfois
2		Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	2	Assez souvent
3		Pas du tout	3	Très souvent
	A	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	D	Je ne m'intéresse plus à mon entourage
	3	Oui, très nettement	3	Plus du tout
	2	Oui, mais ce n'est pas grave	2	Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
	1	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
	0	Pas du tout	0	J'y prête autant d'attention que par le passé
D		Je ris facilement et vois le bon côté des choses	A	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
0		Autant que par le passé	3	Oui, c'est tout à fait le cas
1		Plus autant qu'avant	2	Un peu
2		Vraiment moins qu'avant	1	Pas tellement
3		Plus du tout	0	Pas du tout
	A	Je me fais du souci	D	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
	3	Très souvent	0	Autant qu'avant
	2	Assez souvent	1	Un peu moins qu'avant
	1	Occasionnellement	2	Bien moins qu'avant
	0	Très occasionnellement	3	Presque jamais
D		Je suis de bonne humeur	A	J'éprouve des sensations soudaines de panique
3		Jamais	3	Vraiment souvent
2		Rarement	2	Assez souvent
1		Assez souvent	1	Pas très souvent
0		La plupart du temps	0	Jamais
	A	Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et être décontracté(e)	D	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision
	0	Oui quoi qu'il arrive	0	Souvent
	1	Oui en général	1	Parfois
	2	Rarement	2	Rarement
	3	Jamais	3	Très rarement

MAINTENANT VÉRIFIEZ QUE VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS

Annexe 6 : Agenda du sommeil [17]

Nom et prénom du Patient : Nom du Médecin : Dates : période du/... au/....

Jours (*)	Hypnotique (cocher)															sommeil	Qualité de l'éveil	Qualité de	Remarques
		19h	21h	23h	1h	3h	5h	7h	9h	11h	13h	15h	17h	19h					
Lun																			
Mar																			
Mer																			
Jeu																			
Ven																			
Sam																			
Dim																			
Lun																			
Mar																			
Mer																			
Jeu																			
Ven																			
Sam																			
Dim																			
Lun																			
Mar																			
Mer																			
Jeu																			
Ven																			
Sam																			
Dim																			

Mode d'utilisation

- | | | |
|---|--|--|
| <p>Heure d'extinction de la lumière
 /// Périodes de sommeil (griser)
 _ Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)
 _ Heure du lever</p> | <p><input type="radio"/> Fatigue
 <input type="radio"/> Envie de dormir
 <input type="checkbox"/> Sieste involontaire
 <input checked="" type="checkbox"/> Sieste volontaire</p> | <p>Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : 8
 Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : 5
 (état dans la journée : en forme ou non)
 Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : x </p> |
|---|--|--|
- (*) Le nombre de jours peut aller jusqu'à 28 ou même 31, seul le format de la page limite ici.

SFTG - HAS (Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique)

- 107 -

Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale

Consignes au patient :

Remplir l'agenda :

- chaque matin, en fonction des souvenirs de la nuit (inutile de regarder sa montre pendant la nuit, ce qui perturberait davantage le sommeil ; l'agenda n'est pas un outil de précision) ;
- chaque soir, pour relater l'état du patient pendant la journée.

Tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps.

Annexe 7: Plan d'un traitement cognitivo-comportemental [17]

1. Plan d'un traitement cognitivo-comportemental

(d'après Vallières A, Guay B et Morin C, Le Médecin du Québec, 2004, 39 (10) : 85-96)

Séances	Activités
1	<p>Survol du programme Renseignements sur le sommeil (stades) Qu'est-ce que l'insomnie Histoire naturelle de l'insomnie Auto-enregistrement et principes d'autogestion Restriction du temps passé au lit</p>
2	<p>Révision des modèles d'insomnie Modèle conceptuel de l'insomnie Explication du traitement comportemental Méthodes comportementales Ajustement de la restriction du sommeil</p>
3	<p>Révision des explications du traitement comportemental, des procédures et de la restriction du temps passé au lit Travail sur le respect des procédures Début de la thérapie cognitive : relation entre situation, pensée et émotions ; attitudes et croyance concernant le sommeil Ajustement de la restriction du sommeil</p>
4	<p>Poursuite des procédures et de la restriction du temps passé au lit Retour sur la thérapie cognitive et sur les consignes de « contrôle par le stimulus » Révision et modification des thèmes d'attitudes et de croyance concernant le sommeil Ajustement de la restriction du sommeil</p>
5	<p>Poursuite des procédures et de la restriction du temps passé au lit Révision et modification des thèmes d'attitudes et de croyance concernant le sommeil Consignes d'hygiène du sommeil Ajustement de la restriction du sommeil</p>
6	<p>Résumé des procédures et ajustement de la restriction du temps passé au lit Retour sur la thérapie comportementale Évaluation des progrès Maintien des gains</p>

Annexe 8: Composition, indications et posologies des spécialités homéopathiques utilisées dans les troubles du sommeil

([70] <http://www.boiron.fr/>) ([71] <http://www.lehning.com/fr>)

Médicament	Composition	Indication	Posologie
L72	Sumbulus moschatus 3 DH Oleum gaultheriae 4 DH Cicuta virosa 4 DH Asa foetida 3 DH Corydalis formosa 3 DH Ignatia amara 4 DH Valeriana officinalis 3 DH Staphysagria 4 DH Avena sativa TM Hyoscyamus niger 2 DH Excipient à effet notoire : éthanol	Troubles mineurs du sommeil Troubles liés à l'anxiété mineure et à l'hyperexcitabilité	30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher
Quiétude	Chamomilla vulgaris 9CH Gelsemium 9CH Hyoscyamus niger 9CH Kalium bromatum 9CH Passiflora incarnata 3DH Stramonium 9CH Excipients à effet notoire : Saccharose, éthanol, acide benzoïque	Troubles mineurs du sommeil Nervosité passagère chez l'enfant de plus de 1 an	5 ml matin et soir
Sédatif PC	Aconit napellus 6CH Belladonna 6CH Calendula officinalis 6CH Chelidonium majus 6CH Abrus precatorius 6CH Viburnum opulus 6CH EEN: Saccharose, lactose, stéarate de magnésium	Troubles mineurs du sommeil États anxieux et émotifs	2 comprimés à sucer 3 fois par jour
Biocarde	Aubépine (sommités fleuries) Passiflore TM (Parties aériennes) Valériane TM (racines) Avoine (parties aériennes fleuries) Mélisse (parties aériennes fleuries) Agripaume (parties aériennes) Contient de l'alcool	Troubles légers du sommeil Nervosité avec palpitations chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans	Adultes: 15 gouttes le soir au dîner et au coucher Enfant : 6 gouttes au dîner et au coucher
Homéogène 46	Hyoscyalus niger 5CH Nux moschata 4CH Passiflora incarnata 3DH Stramonium 5CH EEN: Lactose	Troubles légers du sommeil	Adultes: 2 comprimés, 3 fois par jour. Enfant de plus de 1 an: 1 comprimé dissous dans de l'eau, 3 fois par jour

Annexe 9: Consommation des benzodiazépines et apparentés entre 2000 et 2012

[3]

➡ Les benzodiazépines hypnotiques

Figure 10 : consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) – (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem)



La diminution régulière de la consommation des dérivés de la benzodiazépine (N05CD) a eu pour contrepartie une augmentation de celle des substances apparentées aux benzodiazépines (N05CF), entraînant une stabilité globale, mais plutôt orientée à la hausse depuis quelques années, de la classe dans son ensemble. Le niveau global de cette consommation peut apparaître d'autant plus élevé que la prescription de ces médicaments est limitée à quatre semaines, alors que celle des anxiolytiques est limitée à douze semaines. La part de la consommation hospitalière était, en 2012, de 7,2 %. Deux molécules, le zopiclone et le zolpidem, sont très largement utilisées et représentaient les trois quarts de la consommation française.

Bien qu'il soit classé parmi les hypnotiques, le midazolam présente la particularité d'avoir d'autres indications reconnues que celles liées aux troubles du sommeil. En milieu hospitalier, il est en effet utilisé comme adjuvant des anesthésiques ou à des fins de sédation rapide.

L'évolution de la consommation des benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 figure dans l'annexe II.

Annexe 10: Actions réalisées par les autorités sanitaires [3]

Annexe U Actions réalisées par les autorités sanitaires

⇒ Flunitrazépam (Rohypnol)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	Années 1990 : <ul style="list-style-type: none"> ◆ abus et de détournement important chez les toxicomanes ; ◆ soumission chimique.
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 1996 : retrait du Rohypnol 2 mg. ◆ 1996 : restriction de l'utilisation de l'indication thérapeutique du Rohypnol 1 mg aux « troubles sévères du sommeil ». ◆ 1999 : modification de la galénique. ◆ 1999 : réduction de la taille du conditionnement. ◆ 2001 : prescription sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours. ◆ 2013 : information et recommandations sur l'arrêt de commercialisation du Rohypnol.
Impact des différentes mesures	<p>Sur la consommation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ entre 1997 et 1999 : diminution de 40 % de la consommation du Rohypnol 1 mg ; ◆ entre 2000 et 2009 : chute des ventes de près de 94 % ; ◆ estimation du nombre de patients en 2010 : 133 491. <p>Sur l'abus et l'usage détourné chez les toxicomanes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ diminution significative du nombre de cas d'abus et de détournement ; ◆ persistance de l'abus chez des anciens consommateurs : 1^{er} rang en termes d'indicateurs d'abus. <p>Sur la soumission chimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ plus d'utilisation du flunitrazépam depuis la modification galénique du comprimé. <p>Sur le bon usage :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ respect non systématique des conditions de prescription et de délivrance.

Clonazépam (Rivotril)

Le clonazépam est indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie. Toutefois, les différentes enquêtes d'addictovigilance ont montré que le clonazépam est prescrit dans près de 90 % dans d'autres indications, en particulier dans la prise en charge des douleurs mais également dans diverses pathologies.

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Abus et détournement en particulier chez les toxicomanes. ◆ Soumission chimique : 1^{er} rang / les benzodiazépines. ◆ Prescription hors-AMM (90 % des cas). ◆ Emergence d'un trafic à destination de pays tiers (Afrique du Nord).
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2008 : mise en place d'un PGR national : <ul style="list-style-type: none"> - réduction du conditionnement, - lettre aux prescripteurs sur le bon usage, - ajout d'un colorant dans la solution buvable pour limiter le risque de soumission chimique. ◆ 2010 : restriction de la durée maximale de prescription à 12 semaines. ◆ 2011 : prescription sur ordonnance sécurisée. ◆ 2011 : mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam notamment dans la douleur, les troubles anxieux et les troubles du sommeil (novembre 2011). ◆ 2012 : restriction de la prescription initiale réservée aux neurologues et pédiatres.
Impact des différentes mesures	<p>Les mesures mises en place entre 2008 et 2011 n'ont pas eu d'impact sur les différents risques identifiés. Le clonazépam est en 2^{ème} position pour 3 indicateurs de détournement en 2011. Le clonazépam demeure prescrit dans près de 90 % des cas en dehors des indications de l'AMM.</p> <p>En outre, depuis 2010, il a été constaté une augmentation du trafic du Rivotril®, en particulier de la forme comprimé, reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances.</p> <p>Toutefois, le clonazépam est passé de la 2^{ème} place en 2010 à la 5^{ème} place en 2011 des médicaments retrouvés sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine (OSIAP 2011).</p>
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP et l'Assurance maladie.

Annexe 10 (suite)

⇒ Zolpidem (Stilnox)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<p>Enquête 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ mise en évidence d'un risque d'abus et de dépendance au sein de 2 types de population : <ul style="list-style-type: none"> - dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem dans une finalité hypnotique, - dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem pour rechercher des effets psychiques positifs ; <p>Enquête 2011 couvrant la période 2003/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ confirmation de ces deux types de population ; ◆ mise en évidence d'un profil particulier du zolpidem par rapport aux autres bzd : apparition d'effets paradoxaux non observés avec les autres bzd et cas de dépendance de sévérité importante (consommation de doses particulièrement élevées).
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2004 : modification du RCP : ajout du risque « Pharmacodépendance » et renforcement de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi ».
Impact des différentes mesures	<p>La modification du RCP en 2004 n'a pas eu d'impact. L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ la persistance des risques identifiés en 2002, avec une aggravation des cas de dépendance : 2^{ème} rang pour l'indicateur « Dose/ 2 AMM » ; ◆ la caractérisation d'un profil particulier du zolpidem (effets paradoxaux+++); ◆ le non respect des conditions de prescription et de délivrance.
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Mieux encadrer la prescription du zolpidem : proposition de rendre obligatoire la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée. ◆ Informer l'Assurance maladie sur l'émergence de l'abus de zolpidem afin de renforcer sa surveillance. ◆ Demander au laboratoire des données sur la pharmacologie et la pharmacodynamie du zolpidem. ◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.

Annexe 11: Exemple de courrier d'information proposant un arrêt des benzodiazépines [64]



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire

Juin 2015

Courrier d'information de la part du médecin traitant

Ville, date

Madame, Monsieur,

Parmi vos médicaments, vous recevez (*nom de la BZD*) à la dose de (*cp/j*). Ce médicament fait partie du groupe des benzodiazépines et médicaments apparentés.

L'analyse de votre dossier médical montre que désormais ce médicament pourrait vous être arrêté sans altérer votre santé ni votre bien-être. En effet, il est connu aujourd'hui que l'efficacité des benzodiazépines prescrites dans votre cas diminue fortement au fur et à mesure de leur utilisation.

De plus, ces médicaments peuvent produire des effets néfastes : ils peuvent provoquer des chutes et des troubles de la mémoire, et ils favoriseraient la survenue d'accidents de la route chez les conducteurs prenant ce traitement.

Aussi, je vous propose qu'ensemble nous diminuions petit à petit ce médicament pour l'arrêter si tout se passe bien dans quelques semaines. Pour éviter tout problème, il est très important que cet arrêt se fasse progressivement dans le cadre d'un suivi médical. Pour vous aider, je vous remettrai un calendrier d'arrêt que nous remplirons ensemble lors d'une prochaine consultation si vous le voulez bien.

Bien entendu je me tiens à votre disposition pour répondre à toutes vos questions, et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations dévouées.

Dr

Annexe 12 : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB)

[64]

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire

Annexe 5. Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Référence : Pelissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. Encéphale 2007 ;33 :32-38.

Annexe 13 : Calendrier de suivi de l'arrêt [64]

Calendrier de suivi de l'arrêt

Données indispensables au suivi de votre diminution de dose de benzodiazépine

Renseignement sur le traitement (à remplir par le médecin traitant)

Nom de la benzodiazépine :

Posologie initiale :

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, vous pouvez de vous reporter à la notice contenue dans sa boîte.

Date de début de la période d'arrêt du médicament :

Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Votre objectif de la semaine est de : Il peut varier de : à :
--

CALENDRIER D'ARRÊT

Date	Consultation médicale	Dose à prendre	Dose réellement prise	Remarques/observations*
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

* Cette case est à votre disposition pour noter un signe inhabituel pendant la période de réduction de dose. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

Ce calendrier d'arrêt est destiné à :

- mieux vous faire comprendre les modalités d'arrêt des benzodiazépines ;
- noter les données indispensables au suivi du protocole (notamment les symptômes inhabituels) ;
- mieux informer votre médecin sur votre démarche d'arrêt des benzodiazépines.

Pour plus d'informations sur les modalités d'arrêt, n'hésitez pas à questionner votre médecin.

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

Tél. :

Annexe 14 : Tableau d'équivalence entre les benzodiazépines et apparentés élaboré par le Pr Heather Ashton [54]

Benzodiazépines	Demi-vie (en h) ¹ [Métabolite actif]	But commercial ²	Équivalence approximative Doses orales en (mg) ³
Alprazolam (Xanax)	6-12	a	0.5
Bromazépam (Lexotan, Lexomil)	10-20	a	5-6
Chlordiazépoxyde (Librium, Librax)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam (Frisium, Urbanyl)	12-60	a,e	20
Clonazépam (Klonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazépate (Tranxène)	[36-200]	a	15
Diazépam (Valium, Novazam)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	10-24	h	1-2
Flunitrazépam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazépam (Dalmane, Somnal)	[40-250]	h	15-30
Halazépam (Paxipam)	[30-100]	a	20
Kétazolam (Anxon, Loftran)	30-100 [36-200]	a	15-30
Loprazolam (Dormonoct, Havlane)	6-12	h	1-2
Lorazépam (Ativan, Téresta)	10-20	a	1
Lormétazépam (Noctamid, Noctamide)	10-12	h	1-2
Médazépam (Nobrium)	36-200	a	10
Nitrazépam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazépam (Nordaz, Calmday)	36-200	a	10
Oxazépam (Serax, Serenid, Serepax, Séresta)	4-15	a	20
Prazépam (Centrax, Lysanxia)	[36-200]	a	10-20
Quazépam (Doral)	25-100	h	20
Témazépam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0.5
Non-Benzodiazépines mais avec des réactions similaires⁴			
Zaleplon (Sonata, Starnoc)	2	h	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct, Stilnox)	2	h	20
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	h	15

1. Demi-vie: Le temps requis pour la concentration sanguine à réduire de moitié sa valeur optimale après l'usage d'une seule dose. La demi-vie d'un métabolite actif est indiquée entre les crochets. Ce temps peut varier considérablement entre les individus.
2. But commercial: bien que toutes les benzodiazépines aient des effets similaires, elles sont habituellement commercialisées en tant que: anxiolytiques (a), hypnotiques (h) ou anticonvulsifs (e).
3. Ces équivalences ne sont pas en accord avec celles que certains auteurs ont utilisées mais sont fermement basées sur une expérience clinique effectuée au cours d'un changement au diazépam au tout début des programmes de sevrage.
4. Ces drogues sont de composition chimique différente des benzodiazépines mais ont les mêmes effets sur l'organisme et agissent selon les mêmes mécanismes.

CHRONIC USE OF HYPNOTICS, ADVICE AT THE PHARMACY AND WEANING

Abstract:

Near a third of French people complain of sleep disorders. Drug treatments are often used. Although very effective, hypnotic drugs are recommended only for short periods (less than 4 weeks). However, many patients take them continuously for several months or even years. During this chronic use appears tolerance and dependance which makes it more difficult to stop. In this context, a weaning with medical monitoring is necessary. Most of the time this is done by gradually reducing the dose until the stop. The pharmacist role is to advise and accompany patients. In the case of acute insomnia, he will explain the rules to be adopted to have a good sleep hygiene. He can also advise therapeutic alternatives to hypnotic treatment (phytotherapy, homeopathy, aromatherapy). In chronic insomnia he will direct the patient to a medical consultation.

**PRESCRIPTIONS CHRONIQUES D'HYPNOTIQUES, CONSEILS À
L'OFFICINE ET SEVRAGE**

Soutenue le 8 juin 2016 à la faculté de Pharmacie de Toulouse

RESUME en Français:

Près d'un tiers des Français se plaignent de troubles du sommeil. Les traitements médicamenteux sont souvent utilisés. Bien que très efficaces, les hypnotiques ne sont recommandés que pour de courtes durées (inférieures à 4 semaines). Or, de nombreux patients les prennent en continu pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Au cours de ces utilisations chroniques apparaissent des phénomènes de tolérance et de dépendance rendant l'arrêt plus difficile. Dans ce contexte, un sevrage avec un suivi médical se révèle nécessaire. La plupart du temps cela s'effectue en diminuant progressivement les doses jusqu'à l'arrêt. Le pharmacien a principalement un rôle de conseil et d'accompagnement. Lorsqu'il s'agit d'une insomnie aigue, il expliquera les règles à adopter pour avoir une bonne hygiène du sommeil et pourra conseiller des alternatives thérapeutiques aux traitements hypnotiques (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie). Dans les insomnies chroniques il orientera vers une consultation médicale.

TITLE: Chronic use of hypnotics, advice at the pharmacy and weaning

ABSTRACT: voir au recto de la dernière page

MOTS-CLES: Insomnie, hypnotique, benzodiazépine, dépendance, sevrage, thérapie cognitivo-comportementale, conseils à l'officine.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Pharmacie

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex 9

DIRECTEUR DE THESE: Professeur Jean Edouard GAIRIN