

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2019

THESES 2019/TOU3/2082

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

SAUVAGEOT Valentin

IMPACT DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES SUR LES LIENS ENTRE LE
SOMMEIL ET LA MEMOIRE : ETUDE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE

Date de soutenance

12 Décembre 2019

Directeur de thèse : Sainte-Marie Yannis

JURY

Président : Pr SALLERIN Brigitte

1^{er} assesseur : Dr Sainte-Marie Yannis

2^{ème} assesseur : Dr CAILLOT Henri

3^{ème} assesseur : Dr PROST Magali

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
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. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités		
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janvier 2019)

Remerciements

Au Pr Brigitte SALLERIN :

Après avoir pu travailler avec vous sur mon projet tutoré et lors de mes stages hospitaliers, c'est un honneur de vous avoir comme présidente de mon jury de thèse et je vous en remercie grandement.

A M. Yannis SAINTE-MARIE :

Pour avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour vos conseils et votre apport tout au long de ce travail.

A M. Henri CAILLOT

Cher Confrère, je te remercie de m'avoir accepté au sein de ton officine il y a de ça maintenant quelques années, ainsi que de me faire découvrir (encore aujourd'hui) ce que la fac ne nous montre pas.

Ce n'est évidemment pas le sujet que tu m'avais conseillé mais j'espère qu'il te conviendra.

A Magali

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury, je te remercie également de tout ce que tu as pu m'apporter le long de mes études et encore maintenant.

A mes parents et ma famille

A mes parents pour m'avoir soutenu toutes ces années et pas seulement au niveau scolaire, si j'en suis là c'est aussi grâce à vous.

A mon frère pour nos fous rires qui ont ponctués nos années communes.

A mon Papi et à ma Mamie pour leur soutien depuis le début.

A mes amis d'enfance

Les copains, merci pour tout ! Ça va bien au-delà de ce travail de thèse, merci pour toutes les fois où vous avez été derrière moi mais aussi pour les fois où on n'a pas été d'accord. On a grandi ensemble, on a partagé beaucoup de choses et ce n'est pas prêt de s'arrêter...

Merci Tonio, Kéké, Gauthier, Bg, Aurel, Karim, Vince, Joseph.

A mes amis de la fac

A Micka pour nos repas Kebab, nos délires en cours et bien sûr pour nos sorties herbiers !

A Laëtitia et Salima pour les instants partagés et toutes nos discussions plus ou moins sérieuses.

Au HBCV et à l'équipe de -18F

Je ne peux terminer ces remerciements sans un mot envers mon club, le HBCV et à mon équipe. Ce club et cette équipe m'auront accompagné tout au long de mes études et m'auront énormément apporté, j'ai tout simplement grandi à leur contact...

A toutes mes joueuses et en particulier à Nell, Carla, Perrine, Cécilia, Clarisse, Célia, Luna et Zoé. Merci les filles !

A l'équipe de la Pharmacie de l'Olivier

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Olivier qui m'a permis de prendre confiance en moi depuis ma troisième année. Vous avez toujours été de bons conseils et vous m'avez beaucoup apporté professionnellement comme personnellement.

Merci donc à Laure, Françoise, Maria, Cricri, Fabienne, Coco, Mélanie, Béa, Flo, Sabine, Noémie, Laëtitia, Alexia et Chloé.

Une pensée aussi pour toi Camille, dans quelques années ça sera ton tour ;).

« Prends moins vite la plume, médite plus longtemps avant de rendre ton devoir, exerce davantage ta mémoire qui laisse perdre l'essentiel et laisse le papier qui ne retient que l'accessoire et le détail. N'aie pas l'haleine aussi courte, ne t'objective pas aussi vite ; tu es comme un foyer, dont le tirage est trop vif, qui ne peut jamais présenter de brasier bien nourri et n'a que des flammes impatientes ; aie moins d'étincelles et plus de flamme, moins d'éclairs et plus de lumière. »

Henri-Frédéric Amiel ; Journal intime, le 17 janvier 1853.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	8
Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	16
I. La Mémoire	17
A. Différents types de mémoire	17
1. La mémoire sensorielle	17
2. La mémoire à court terme ou la mémoire de travail	18
a. La Boucle phonologique :	19
b. Le calepin visuo spatial	20
c. Le tampon épisodique ou buffer épisodique :	22
d. L'administrateur central	22
3. Modèle de Cowan.....	23
4. Mémoire à long terme.....	23
a. Mémoire épisodique (souvenirs autobiographiques)	23
b. Mémoire sémantique	27
c. Mémoire Procédurale	28
d. L'amorçage/priming	28
e. Conditionnement.....	28
B. Les différents modèles de mémoire :.....	29
1. Shiffrin et Atkinson 1968 (ou modèle séquentiel)	29
2. Le modèle SPI de Tulving 1995 (Sériel, parallèle, Indépendant)	30
3. Modèle MNESIS (Memory NEoStructural Inter-Systemic model)	33
4. Modèle selon Squire.....	34
C. Une organisation pas si figée	35
D. Comment fonctionne la mémoire	35
1. L'Encodage :.....	35
2. Le Stockage et la consolidation de l'information :	36
3. La récupération/Le rappel	36
E. Les amnésies.....	37
1. Amnésie antérograde :	37
2. Amnésie rétrograde :.....	37

3.	Amnésie lacunaire :	37
4.	Syndrome de Korsakoff ou Syndrome amnésique	37
F.	L'Oubli :	37
G.	Structures et rôles associés	38
1.	Les lobes temporaux	38
2.	L'hippocampe	39
3.	L'Amygdale	40
4.	Le Cortex préfrontal	41
5.	Le Système corticostriatale	42
6.	L'Aire de Broca et l'Aire Wernicke.....	43
7.	Les Lobes pariétaux	43
8.	La plasticité cérébrale.....	44
a.	La PLT	44
b.	La DLT	47
II.	Le Sommeil	48
A.	Structures anatomiques et neurotransmetteurs (NT)/neurohormones (NH) associés	49
1.	Système de Veille	49
a.	Le Glutamate, la formation réticulée et le thalamus	49
b.	Les noyaux du raphé et la Sérotonine (5-HT):	50
c.	L'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), La Substance Grise Périaqueducule (vPAG) et la Dopamine (DA)	52
d.	Locus Coeruleus (LC) et la Noradrénaline (NA)	52
e.	Le Pont cérébral et le rôle de l'acétylcholine (Ach) dans la régulation du sommeil	54
f.	Neuropeptide S.....	55
g.	Le Noyau Tubéro-Mamillaire (TMN) et l'histamine :	55
h.	L'Hypothalamus latéral et les hypocrétines ou orexines :	56
2.	Systèmes liés au sommeil.....	58
a.	L'aire hypothalamique antérieure (VLPO), centre de l'endormissement et GABA.....	58
b.	Le Cortex cérébral	59
c.	Le VLPO et la galanine	59
B.	L'Homéostasie du sommeil	60
1.	L'adénosine, marqueur du sommeil.....	60
2.	Les prostaglandines (PG)	63
3.	La MCH.	63

4.	Les gènes impliqués.....	63
C.	Les Horloges biologiques.....	64
1.	Noyau supraschiamatique (NSC).....	64
2.	Rythme circadien.....	64
a.	Cortisol.....	64
b.	Mélatonine.....	66
c.	Thermorégulation et Growth-Hormone-Releasing Hormone (GHRH).....	67
D.	Les ondes cérébrales.....	68
a.	Ondes β (12 à 30 Hz) et γ (30-120Hz) :.....	68
b.	Ondes α (8 - 13 Hz) :.....	69
c.	Ondes θ (4-8Hz).....	69
d.	Ondes δ (1-4 Hz).....	70
e.	Sharp Waves-Ripple.....	71
E.	Les Phases du sommeil.....	71
1.	Le sommeil Lent (4 stades) :.....	71
a.	Le sommeil lent léger/ stade 1 :.....	71
b.	Sommeil lent léger/stade 2.....	72
c.	Le sommeil lent profond (stade 3-4) ou Slow Waves Sleep (SWS).....	73
d.	Mécanismes du SOL.....	73
e.	Fonctions du SOL.....	73
2.	Le Sommeil Paradoxal.....	73
a.	Mécanismes du SP.....	74
b.	Fonctions du SP.....	75
F.	Balance Veille/Sommeil.....	75
1.	Les oscillateurs.....	76
a.	Oscillateur fort.....	76
b.	Oscillateur faible.....	77
2.	Synchroniseurs externes.....	77
a.	Lumière.....	77
b.	Le Rythme de vie.....	77
c.	Activité Physique.....	77
G.	Les différents types d'insomnies.....	78
III.	Liens entre la mémoire et le sommeil.....	80
A.	Impact du sommeil sur la mémoire.....	80

1.	Impact du sommeil sur la mémoire déclarative.....	80
2.	Impact du sommeil sur la mémoire non déclarative[95]	81
B.	Liens entre sommeil paradoxal et mémoire	82
1.	Expérience de Leconte et Bloch, SP et émotions	83
2.	Rythme Thêta	83
a.	Optogénétique	84
b.	L'expérience de Boyce et al. 2016 [97]	84
c.	Résultats	85
d.	Conclusion de l'étude	85
3.	SP et mémoire déclarative, réactivation de structure cérébrale	85
4.	Le SP et la mémoire procédurale.	85
5.	Le SP et la plasticité cérébrale.....	86
C.	Lien entre le SOL et la mémoire	87
1.	Rôle dans la mémoire déclarative	87
2.	Les odeurs permettent un meilleur encodage des informations lors du SWS.....	88
3.	Mémoire procédurale et SOL	90
4.	Relation Hippocampe et Sommeil.....	90
D.	Sommeil, oubli et limites du système	91
IV.	Les BZD et apparentés.....	93
1.	Structure chimique de base	93
2.	Pharmacodynamie.....	95
3.	Utilisation en clinique :.....	99
4.	Effets indésirables	99
V.	Dérégulations des Systèmes.....	101
A.	Modifications Physiologiques.....	101
1.	Le Sommeil et l'âge	101
2.	La Mémoire et l'âge.....	102
B.	Modifications du sommeil liées à la prise de benzodiazépines	104
1.	Efficacité du sommeil	104
2.	Impact des benzodiazépines sur le sommeil.....	104
3.	Impact du Zopiclone sur le sommeil.....	109
4.	Impact du Zolpidem sur le sommeil	110
C.	Conclusion	110
D.	Impact des benzodiazépines sur la mémoire	111

1.	Rôle de la vigilance dans la mémorisation, sommeil et insomnie.....	111
2.	Effet antérograde	112
a.	Mémoire déclarative	112
b.	Mémoire implicite	116
3.	Effet rétrograde	116
a.	Mémoire déclarative	117
b.	Mémoire procédurale	119
4.	Effet Paradoxal et Facilitation rétrograde	120
5.	Effets en lien avec le sommeil	120
a.	Rôle des récepteurs.....	123
b.	Rôle de la demi vie	125
VI.	Analyses du questionnaire	126
A.	Contexte médical français	126
B.	Rappels sur les règles de prescription et délivrance:.....	127
C.	Prise en charge de l'Insomnie	128
D.	Elaboration du questionnaire	129
1.	Les freins.....	129
2.	Les leviers	129
3.	Réflexion sur l'environnement des patients	130
4.	Résultats	130
5.	Analyse	133
a.	Rôle du pharmacien.....	133
b.	Impact du médecin.....	134
c.	Les alternatives.....	135
d.	Rappels pour un bon sommeil.....	136
e.	Les troubles mnésiques	137
f.	Le paradoxe de certains résultats	137
g.	Limites	139
VII.	Sevrage	140
A.	Rôle du diazépam dans le sevrage	140
1.	Sans Substitution par le diazépam	140
2.	Avec substitution	140
B.	Les recommandations	141
VIII.	Conclusion	143

Bibliographie/sources.....	144
Liste des figures.....	152
Annexes	155

Liste des abréviations

5-HT	5-Hydroxytryptamine ou Sérotonine
AC	Adénylate Cyclase
Ach	Acétylcholine
AFEHM	Association Française pour l'Etude de l'Hypnose Médical
AMP	Adénosine mono Phosphate
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ATP	Adénosine tri Phosphate
BZD	Benzodiazépine
Clk	Gène codant la protéine CLOCK abrégé CLK
CPF	Cortex Préfrontal
CRH	Corticotrophin Releasing Hormon
CST	Cortistatine
Cry	Gène Cryptochrome
DLT	Dépression à Long Terme
EGR-1/ NGFI-A	Early Growth Response protein 1
EOG	Electro-oculogramme
FFT	Finger Tapping Task
FR	Formation réticulée
GABA	Acide Gamma Aminobutyrique
GH	Growth Hormone
GHB	Acide gammahydroxybutyrique
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GR	Glucocorticoïdes Receptor
HDC	Histidine Décarboxylase
KO	Knock-Out
LC	Locus Coeruleus
LDT	Noyau latéro-dorsal du tegmentum
MCH	Melanin Concentrating Hormon
MCT	Mémoire à Court Terme
MDT	Mémoire de travail
MLT	Mémoire à Long Terme
MT1	Melatonin receptor 1
MT2	Melatonin Receptor 2
MR	Minéralocorticoïdes Receptor
NA	Noradrénaline
nDLT	Noyau dorsolatéral
NGF	Nerve Growth Factor
NH	Neurohormones
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nNOS	Oxyde Nitrique synthétase neuronale

NREM	Non Rapid Eye Movements
NPS	Neuropeptide S
NSC	Noyaux suprachiasmatiques
NT	Neurotransmetteurs
PC α	Péri Locus Coeruleus α
Per	Gène Period
PG	Prostaglandine
PLC	Phospholipase C
PLT	Potentialisation à Long Terme
PPSE	Potentiel Post Synaptique Excitateur
PPT	Noyau Pedunculo pontin Tegmental
PVN	Noyau Para Ventriculaire
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
REM	Rapid Eye Movement
REMs	Rapid Eyes Movement sleep
RMB	Noyau réticulaire Magnocellulaire bulbaire
SOL	Sommeil à Ondes Lentes
SNC	Système Nerveux Central
SP	Sommeil Paradoxal
SWR	Sharp Wave Ripple ou Ondes et ondulations nettes
SWS	Slow Wave Sleep (stade 3-4)
TEMPau	Test Episodique de Mémoire du Passé autobiographique
TCC	Thérapie Cognitivo Comportemental
TMA-93	Test de mémoire associative du 93
TMN	TuberoMamillary Nucleus ou Noyau Tubero Mamillaire
TNI-93	Test des neuf images du 93
VLPO	Ventrolateral Preoptic nucleus ou Noyau Ventrolatéral préoptique

Introduction

La France fait partie des pays consommant le plus de benzodiazépines en Europe[1] se classant en 2^e position après l'Espagne des pays les plus consommateurs, que ce soit pour une utilisation en tant qu'anxiolytique ou hypnotique. Ces médicaments bien que répondant à une législation stricte sur la prescription et la délivrance, représentent régulièrement un mésusage pouvant conduire à une dépendance ou à des troubles des fonctions mnésiques. Il n'existe pas qu'une mémoire mais bien différents types de mémoires avec des rôles et un fonctionnement propre à chacune d'elles[2],[3]. Ces mémoires sont façonnées par le vécu et l'expérience de chaque individu mais surtout par des structures anatomiques bien différenciées, permettant l'encodage, le stockage et le rappel des informations. La mémoire peut être séparée en différents groupes avec la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. Cependant cette vision binaire est potentiellement erronée puisque la mémoire à long terme est subdivisée en sous-groupes selon certains modèles la représentant. La mémoire épisodique, sémantique faisant référence à une mémoire consciente ainsi que la mémoire procédurale, perceptive, l'amorçage et le conditionnement faisant appel à un versant inconscient de notre mémoire.

La mémoire a souvent été reliée au sommeil, décrite comme pouvant aider à fixer les informations de la journée[4]. Mais la réalité est bien plus complexe, le sommeil au même titre que la mémoire n'est pas unique et se découpe lui en plusieurs phases. Du sommeil lent léger au sommeil paradoxal, les différents stades interagissent de manière physiologique avec l'organisme en général mais aussi avec les différents types de mémoire. Les benzodiazépines sont des molécules psychotropes interagissant avec nombreux de ces systèmes. De nombreux travaux se sont penchés sur ces molécules et leur impact mnésiques et ce depuis plusieurs années[5] Il est aujourd'hui admis que ces molécules ont un impact sur la mémoire et le sommeil, mais ces systèmes étant étroitement liés, il serait pertinent de s'intéresser à la manière dont les benzodiazépines pourraient dérégler ces interactions et quelles en seraient les conséquences sur les systèmes apparentés ainsi que sur les patient traités.

I. La Mémoire

Il existe un désaccord entre les différents scientifiques quant à la représentation des mémoires et leurs interactions. Hormis Cowan portant un modèle unitaire, la plupart des autres scientifiques, s'intéressant au sujet, ont admis des modèles avec différents types de mémoires, ces dernières ont des rôles spécifiques et peuvent interagir entre elles. Il est délicat de représenter la mémoire et les modèles se sont répondu depuis 1968 avec les travaux de Shiffrin et Atkinson. Dû à la pluralité des mémoires et leur certaine indépendance dans la tâche, il se pourrait que chacune d'elle ait une sensibilité différente vis-à-vis des benzodiazépines mais aussi une interaction propre avec le sommeil.

A. Différents types de mémoire

1. La mémoire sensorielle

La mémoire sensorielle est la première mémoire entrant en jeu lors de la perception d'un signal, elle est aussi appelée mémoire perceptive et fait référence aux cinq sens. Il existe donc la mémoire iconique pour la vision, la mémoire échoïque pour l'ouïe, la mémoire haptique pour le toucher, la mémoire olfactive pour l'odorat et la mémoire gustative pour le goût[6], [7], [8]. Elle est fugace et permet le maintien durant quelques millisecondes pour la mémoire iconique à quelques secondes pour la mémoire échoïque[7].

Une des premières expériences ayant permis de mettre en évidence cette mémoire a été l'expérience de Sperling[9], s'intéressant à la mémoire iconique. Deux groupes doivent mémoriser trois lignes de quatre lettres suivies d'un rappel immédiat, après quelques millisecondes. Leur objectif était de rappeler le plus de lettres, le score est de 4 ou 5 lettres en moyenne. Dans un second temps, les sujets doivent se souvenir d'une ligne entière sans savoir laquelle à l'avance. La ligne à rappeler sera définie par un signal sonore (grave, médium, aigu suivant la ligne), 50ms après jusqu'à à 1 sec après la vue des lettres. Les résultats de la deuxième expérience sont quasi parfaits, les sujets sont capables de retenir les quatre lettres d'une ligne sans savoir laquelle allait être choisie en avance. Mettant ainsi en avant que les sujets ont bien les informations sur les 12 lettres stockées quelques part. Ceci confirme

l'hypothèse d'une mémoire à très court terme, d'autant que si le rappel est fait après 250 ms, le résultat tend à revenir sur ceux de la première expérience, sans pouvoir rappeler une ligne entière. La mémoire iconique permet le maintien d'une image à un instant T durant une très courte période, comme la « photographie » d'un moment[8]. Bien sûr cette expérience ne met en avant que la mémoire iconique mais tous les autres sens permettent ce type de mémoire.

Le transfert des informations de la mémoire sensorielle vers la mémoire à court terme (MCT) se fait grâce à l'attention portée à l'information, cependant même sans attention une trace mnésique se crée[6].

2. La mémoire à court terme ou la mémoire de travail

La mémoire de travail stocke les informations de manière limitée environ 1,7 secondes s'il n'y a pas de réactivation[7]. Elle sert de zone de tri aux informations nouvellement captées, qui pourront être stockées dans la mémoire à long terme si nécessaire. La mémoire à court terme peut stocker 7 éléments +/-2 éléments suivant les personnes. On parle d'empan mnésique qui est alors le nombre d'informations que la mémoire de travail peut stocker. Il est à noter que l'empan mnésique est influencé par la mémoire à long terme, des mots de même champ sémantique seront plus facilement retenus que des mots de registres différents, cela dépend donc de l'expérience propre à chacun.

Cependant, la mémoire de travail est stimulée par un autre type de mémoire selon Atkinson et Shiffrin, la mémoire sensorielle. En effet des stimuli extérieurs vont venir activer la mémoire de travail, on parle ici de stimuli sensoriels. Pour capter ces stimuli, différents systèmes sont présents comme la boucle phonologique (audito-verbal) et le calepin visuo-spatial. Il existe aussi l'administrateur central qui permet d'orienter les informations vers l'un des deux systèmes précédents.

Ce fonctionnement a été modélisé par Baddeley en 1986 et de manière différente par Cowan (*ce modèle sera développé ultérieurement*). Le modèle initial de Baddeley a été précisé de 1974 à 2000. Le principal changement se porte sur l'apparition du buffer épisodique absent

sur le modèle de 1974. Les interactions entre les différentes composantes sont aussi clarifiées[10]. Il est intéressant dans ce modèle de noter le lien entre la mémoire sensorielle et la mémoire de travail grâce à l'attention.

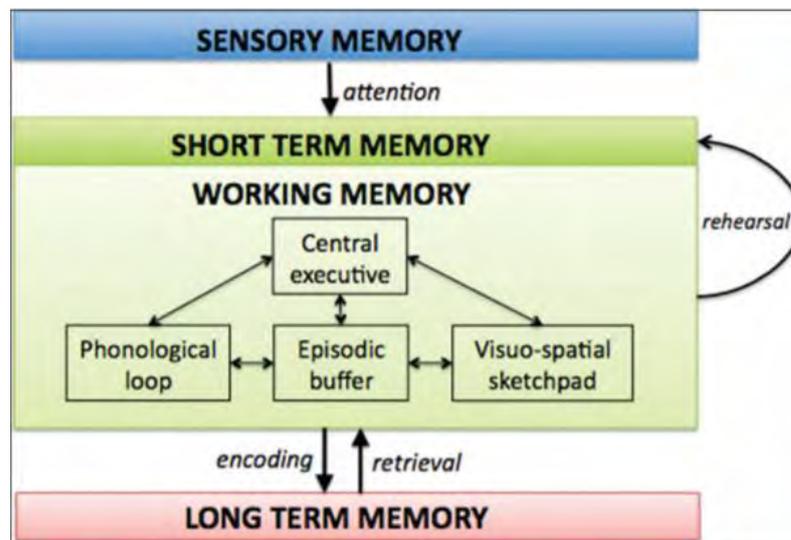


Figure 1 : Modèle de Baddeley (2000)

Alshahrani, Abdulaziz. (2017). Comparison of Three Models Dealing with Working Memory and Its Dimensions in Second Language Acquisition. International Journal of Applied Linguistics and English Literature. 7. 38. 10.7575/aiac.ijalel.v.7n.1p.38.

a. La Boucle phonologique :

La boucle phonologique permet de garder en mémoire les paroles et les sons pendant une courte période. Ces informations sont stockées très transitoirement (environ 1 à 2 secondes) et sont rafraîchies en étant réintroduites dans ce stock, cette étape de rappel est active et permet d'utiliser l'information.

La boucle possède deux composantes, un entrepôt phonologique de stockage passif avec une capacité limitée et une boucle de répétition, permettant de répéter les sons entendus afin de les maintenir un peu plus longtemps pour les utiliser[11], l'aire de Broca aurait un rôle dans ce mécanisme[12]. La longueur des mots est inversement proportionnelle au nombre de mots retenus[11].

L'apprentissage de nouvelles notions phonologiques, qui seront donc transférées vers la mémoire à long terme (MLT) devra forcément passer par cette boucle phonologique, la MCT

et sa sous-partie devront donc être optimales sinon il peut en résulter un mauvais apprentissage. Il existe aussi selon Baddeley une interaction inverse possible, entre la MLT et la boucle phonologique[11].

i. Test pour la boucle phonologique

La boucle phonologique peut-être testée par la tâche d'empan de chiffres directs. L'examineur énonce des chiffres au sujet, ce dernier doit les rappeler dans l'ordre et ce directement. La quantité de chiffres augmente au fur et à mesure du test. Si le patient se trompe, le test est arrêté et si l'empan est de moins de 5 il faudra alors investiguer les composantes de la boucle phonologique que sont le stock phonologique et la boucle articulatoire.

b. Le calepin visuo spatial

Le calepin visuo spatial est quant à lui responsable du stockage des informations visuelles mais aussi spatiales sur une courte période de temps (de l'ordre de 2 secondes pour les informations spatiales et jusqu'à 30 secondes pour les informations visuelles)[11]. Ces deux versants sensiblement proches restent néanmoins dissociables selon Baddeley et Logie, prouvant que la fonction visuelle pouvait avoir une certaine indépendance vis-à-vis de la fonction spatiale[11]. Il y aurait aussi un sous-système de récapitulation des informations au sein du calepin visuo-spatial mais il n'est pas encore bien défini.

i. Test de Corsi

Un test commun pour évaluer le calepin visuo-spatial est le test de Corsi[11]. Ce test simple consiste à mémoriser et reproduire une séquence de cubes pointés par un examinateur et ce dans l'ordre classique ou l'ordre inverse. Le nombre de carré à se rappeler augmente progressivement durant le test de 2 à 9 positions. Lorsque deux erreurs ont lieu au même palier, le test est arrêté.

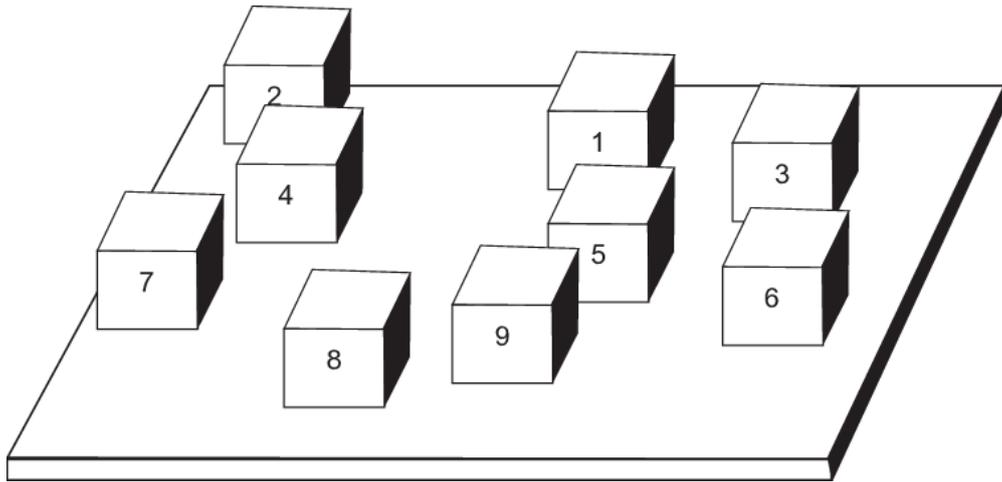


Figure 2 : Schéma représentant les cubes utilisés pour le test de Corsi

https://www.researchgate.net/figure/corsi-test-sketch-showing-the-approximate-position-of-the-nine-black-blocks-l25-in_fig1_224955597

ii. Test des patterns visuels :

Le test des patterns visuels permet lui aussi d'examiner le mémoire à court terme, puisqu'il demande l'utilisation du calepin-visuo spatial comme le test de Corsi. La différence étant que ce test revêt une composante statique quand le test de Corsi est plutôt dynamique. Le test consiste en des grilles avec un nombre de cases croissantes au fur et à mesure des essais. La première grille est présentée quelques secondes aux patients avec la moitié des cases noircies. La grille est ensuite cachée puis représentée une seconde fois avec une case noire qui est cette fois-ci blanche. Le sujet doit alors retrouver la case qui a changé de couleur. Plus le test avance et plus la grille est grande donc plus de cases sont noircies [13]

iii. Test du Digital Symbol Substitution Test (DSST)

Le DSST est un test datant des années 1940, utilisé dans l'évaluation des fonctions cognitives de l'être humain. Ce test est sensible aux troubles cognitifs mais n'est que peu spécifique pour déterminer quel domaine cognitif est atteint, il reste cependant un test accessible et efficace pour suivre les fonctions cognitives en pratique[14].

Digits Symbol Substitution Test

1	2	3	4	5	6	7	8	9
↔	↕	≡	∩	≠	□	∅	€	∃

2	9	2	9	4	9	4	9	1	8	9	3	1	7	2	3	6	4	8	3	1	7	8	2	5
4	7	1	7	5	8	4	1	5	2	6	9	9	5	6	7	6	2	9	4	8	7	2	8	6
8	6	2	8	2	9	4	7	4	8	6	7	3	1	6	2	1	8	7	4	3	1	6	2	9
2	5	4	6	1	6	3	1	2	7	2	6	4	9	1	8	5	7	1	5	4	5	3	9	2
3	9	7	1	7	1	3	5	7	6	1	6	5	9	1	3	1	3	9	8	9	7	3	4	3

Figure 3 : Test du DSST

Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(5):513–519. doi:10.1097/JCP.0000000000000941

Le test consiste à écrire les symboles correspondants aux chiffres du haut, dans les cases vides des chiffres en bas, dans un temps limité de 90 à 120 secondes en général. C’est un test très utilisé en neuropsychologie mais ce qu’il évalue n’est pas encore clairement défini, tant il y a de fonctions qui rentrent en compte. Ce qui est sûr c’est que la mémoire de travail est importante dans ce test car il faut maintenir des informations pendant quelques secondes et pouvoir les exploiter, les manipuler afin de remplir les cases[14].

c. Le tampon épisodique ou buffer épisodique :

Il représente l’interface entre la MCT et la MLT, il permet un stockage d’informations temporaires et, est sous la dépendance de l’administrateur central[11]. Les informations pourront être rendues conscientes grâce à ce dernier et pourra permettre à l’individu de réfléchir et manipuler ces informations[11].

d. L’administrateur central

Selon Baddeley, l’administrateur central est composé de deux parties, une composante de planification et une de contrôle. Il prend le contrôle sur les systèmes cités précédemment, et permet le passage des informations de la MCT vers la MLT. Selon Baddeley, l’administrateur

central est assimilé à un Homonculus, un petit homme capable d'utiliser les informations des systèmes sous-jacents[11]. Il permet de focaliser l'attention, de prendre des décisions en fonction des informations récoltées[11]. Le lien entre l'administrateur central et la MLT a été observé par Baddeley. Après écoute d'une phrase, l'homme a plus de chance de retenir un nombre important de mots que l'écoute de mots séparés, ces mots formant une phrase évoquant quelque chose de concret auprès de la personne. Cet aspect rend compte d'une interaction entre l'administrateur central et la mémoire sémantique[11] (*développée ultérieurement*).

3. Modèle de Cowan

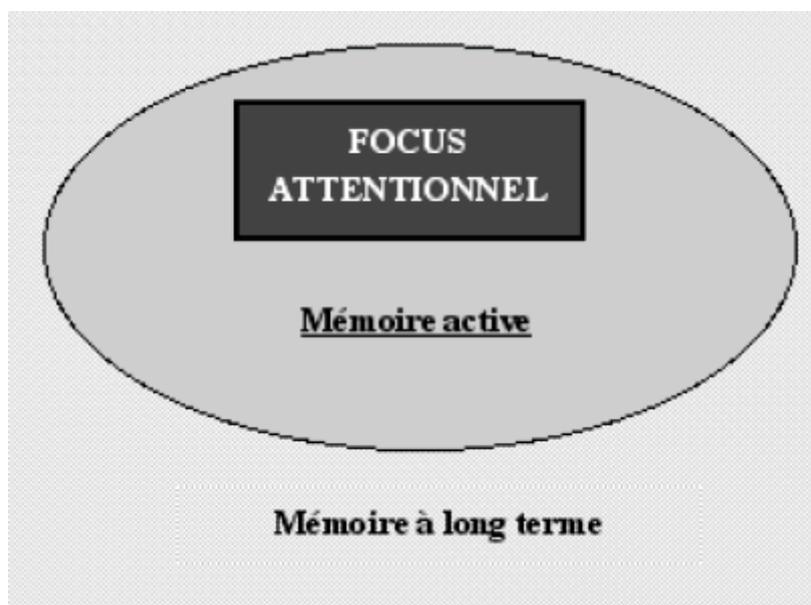


Figure 4 : Modèle de Cowan

http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2001.vieillard_s&part=181581

Cowan propose un modèle original pour représenter la MCT, selon lui la MCT n'est que la représentation de la MLT active d'un individu, le focus attentionnel étant la partie de la MCT la plus activée à un instant donné[15]. C'est un modèle plutôt dynamique en comparaison au modèle de Baddeley plutôt structurel.

4. Mémoire à long terme

a. Mémoire épisodique (souvenirs autobiographiques)

Il s'agit-là de la mémoire des faits personnels, il y a ici une notion d'unicité de lieux et de temporalité. Ce souvenir a eu lieu une fois, à une date et un endroit précis. Endel Tulving, l'un des fondateurs du concept de relation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique a été très actif dans ce domaine de recherche. Pour lui, des souvenirs personnels répétés sont considérés comme faisant partie de la mémoire épisodique s'ils font appel à une conscience auto-noétique[16]. D'autres chercheurs comme Cermark ou Conway ne sont pas d'accord et classent ces souvenirs comme faisant partie de la mémoire sémantique puisqu'il y a une perte de notion précise du temps. Pour ces derniers, la mémoire épisodique tend à se sémantiser à force de rappels, car les souvenirs s'ancrent dans certaines zones du cortex cérébral et des circuits neuronaux différents de ceux de la mémoire épisodique. Le concept de conscience de Tulving est intéressant à développer pour comprendre ces différents travaux sur la mémoire. Une conscience auto-noétique, correspondant selon lui à un « voyage » intérieur pour se souvenir de faits personnels, elle est la caractéristique de la mémoire épisodique.

La distinction qui apparaît chez Tulving entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique est le prolongement d'observations précédentes. Certains patients atteints d'amnésie, pouvaient avoir une atteinte de la mémoire épisodique sans atteinte de mémoire sémantique et vice-versa, pourtant toutes deux comprises dans la mémoire déclarative ; la mémoire qui peut se raconter (*notion qui sera abordée dans le modèle de Squire*). L'un des principaux sujets ayant permis les études sur l'amnésie fut Henry Gustav Molaison, devenu amnésique suite à une opération chirurgicale, il avait une MCT intacte alors qu'il souffrait d'une amnésie antérograde. Pour Tulving, il s'est intéressé à Kent Cochrane, qui lui souffrait d'une amnésie antérograde et rétrograde suite à un accident de la route. Il ne souffrait cependant pas de déficit de la mémoire sémantique. Sa conscience auto-noétique n'était par contre plus fonctionnelle et sa mémoire épisodique était totalement altérée[17]. Le patient Kent Cochrane, étaient capable d'apprendre lentement des informations sémantiques sans pour autant être capable de savoir quand on les lui avaient apprises[16].

Tulving présente aussi la conscience noétique et anoétique pour d'autres types de mémoire qui seront développées ultérieurement.

i. Le TEMPau

Le TEMPau est un test permettant d'explorer la mémoire épisodique d'un sujet. Il est découpé en cinq périodes de vie (enfance et adolescence, jeune adulte, adulte plus âgé, les cinq dernières années de vie, période récente) et illustré par quatre thèmes que sont : une rencontre, un évènement scolaire ou professionnel, un déplacement, un évènement familial. La période récente correspond aux douze derniers mois et est évaluée en fonction d'aujourd'hui, hier, le mois dernier etc.[18].

Les informations recueillies par l'examineur sont ensuite reportées dans un tableau afin d'être quotées. Le test pourra être reproposé sous quinze jours avec ou sans la famille. Ce test permet aussi de mettre en lumière une potentielle amnésie antérograde, surtout par l'évaluation des douze derniers mois.

PÉRIODES D'ENCODEGE	ENFANCE et ADOLESCENCE (0-17 ans) « Quand vous étiez petit, adolescent. »	JEUNE ADULTE (18-30 ans) « Lorsque vous étiez jeune marié, jeune adulte. »	ADULTE PLUS AGÉ (au delà de 30 ans) « Quand vos enfants sont devenus grands. »	LES 5 DERNIÈRES ANNÉES « Depuis ces dernières années. »	PERIODE RECENTE (les 12 derniers mois) « Depuis ces derniers mois. »
THÈMES					
Une rencontre	Un jour avec un camarade	Un jour avec votre conjoint	Un jour avec un ami	Le jour d'une nouvelle rencontre	LISTE DES 8 ITEMS 1. L'été dernier 2. Noël ou jour de l'An 3. Le mois dernier 4. La semaine dernière 5. Le dernier week-end 6. Avant-hier 7. Hier 8. Aujourd'hui
Un évènement scolaire ou professionnel	Un jour avec un professeur	Un jour sur le premier lieu de travail	Un jour avec un collègue	Le jour de votre départ à la retraite	
Un déplacement	Un jour pendant les vacances	Un jour lors du voyage de noce	Un jour lors d'un voyage	Un jour lors d'un voyage	
Un évènement familial	Le jour d'une fête en famille	Le jour d'une naissance	Le jour d'un mariage	Le jour d'une visite	
Grille de cotation du souvenir	4 Évènement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel détaillé 3 Évènement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel non détaillé 2 Évènement générique ou spécifique sans contexte spatio-temporel 1 description vague sans contexte spatio-temporel 0 Absence de réponse ou information générale				

Figure 5 : Tableau représentant le test TEMPau

P. Piolino, « Mémoire autobiographique : modèles et évaluations », *Confront. Psychiatr.*, nov. 2000.

ii. Test.TNI:93

Ce test a été mis en place afin de pallier les difficultés à analyser les troubles cognitifs des populations illettrées ou avec un QI bas ou encore chez des sujets très âgés. En effet ce test est plus simple et rapide, il est composé de neuf images à mémoriser dans neuf cases, il permet d'enlever un biais lié au niveau socio-éducatif. Les neuf images sont présentées au sujet, il a quelques secondes pour les mémoriser puis un rappel aura lieu. Ce rappel est dit indicé car l'examineur va questionner le sujet afin qu'il retrouve les images[19]. Les questions sont du type « quel animal était visible ? » « Quel fruit était présent ? ». Dans un test de rappel indicé, le sujet doit retrouver à l'aide d'indices les éléments mémorisés. Ces indices, qui ciblent l'information à rechercher, peuvent être présents ou absents lors de l'apprentissage.

Après une tâche interférente de quelques secondes, un rappel libre est demandé au sujet pendant deux minutes. Pour tout item manquant un rappel indicé est effectué.

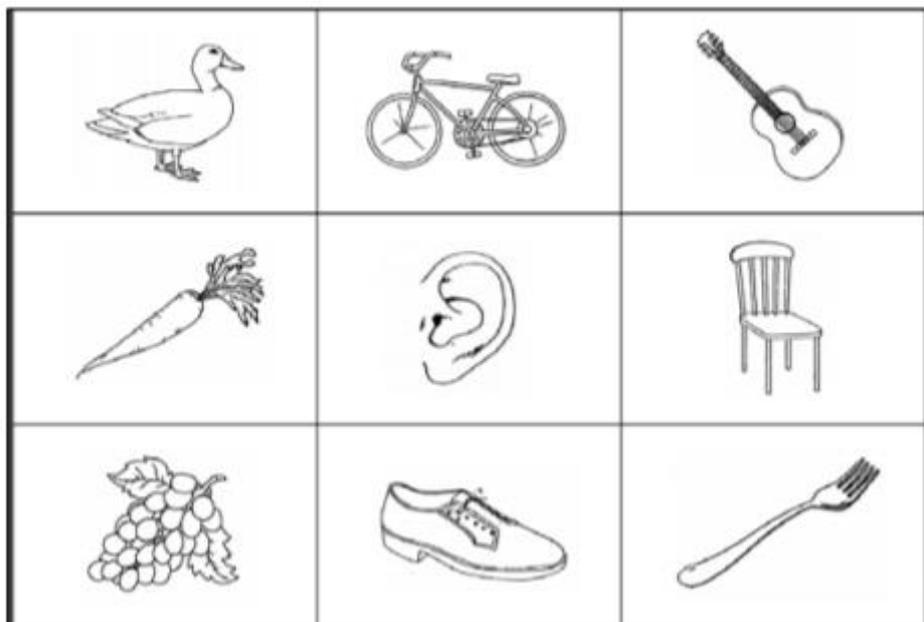


Figure 6 : Image du TNI-93

C. Giulioli, « Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé »

iii. Test TMA-93

Le TMA-93 est utilisé dans la même optique que le TNI-93, chez une population très vieille ou illettrée. Il s'agit d'une présentation de dix paires d'image liées sémantiquement (comme une paire d'animaux différents ou de fruit différents) suivi de rappels indicés. Lors du rappel, l'examineur montre une des images et le sujet doit retrouver l'image qui allait avec.

b. Mémoire sémantique

Elle contient des informations apprises plusieurs fois, pas de notion de temps ni d'espace. Il n'y a pas de vécu personnel et donc pas de versant émotionnel. On peut résumer cela aux faits généraux, connaissances générales type historiques, géographiques, culture générale. Elle s'oppose donc à la mémoire épisodique dans beaucoup d'aspects. Pour Tulving, il s'agit de conscience noétique, c'est-à-dire que le sujet est conscient de l'information mais seulement de celle-ci sans savoir quand est-ce qu'il l'a apprise. On peut résumer cette mémoire par la mémoire collective[7].

i. Test de fluence verbale Test d'Isaac

Le test d'Isaac étudie la mémoire sémantique et la fluence verbale en demandant au patient de dénommer dans un temps réduit (15 secondes) le plus de mots possibles autour de 4 catégories sémantiques : couleurs, animaux, fruits, villes (10 réponses par catégorie et un score sur 40). La précocité, dans les démences, de l'incapacité à générer du vocabulaire en fait un test intéressant[20].

ii. Le test de l'horloge.

Il s'intéresse aux praxies, à l'attention, aux connaissances sémantiques, aux capacités exécutives, aux troubles visuels et à l'orientation dans le temps et dans l'espace[21]. Le test, également de réalisation très rapide, consiste pour le patient à dessiner une horloge et à placer les aiguilles à 3 heures moins 10 minutes, par exemple. Quatre critères sont étudiés : la position du chiffre 12 en haut du cercle, l'inscription de 12 chiffres, le nombre d'aiguilles et l'heure exacte demandée. Le premier signe associé à des troubles mnésiques est le mauvais positionnement des aiguilles, puis apparaissent les difficultés de positionnement des chiffres.

La sensibilité du test croît avec l'évolution de la démence, du fait d'une perte d'équivalence symbolique entre le chiffre et l'heure chez ces patients

c. Mémoire Procédurale

Cette mémoire permet d'ancrer des schémas moteurs. C'est la mémoire qui entre en jeu lors de l'apprentissage d'un sport ou la conduite d'un véhicule entre autres. L'aspect « conscient » entre en jeu au départ de l'acquisition de la tâche, ensuite, lors du rappel il n'y aura plus de conscience. La mémoire procédurale est donc selon Tulving anoétique [22].

i. Finger tapping task (FTT)

Le FTT est un test permettant d'évaluer la mémoire procédurale. Durant ce test chaque doigt de la main non directrice est numéroté de 1 à 4 (sans le pouce). Une série de chiffre doit être ensuite apprise par le sujet puis restituée en tapant du doigt correspondant. Exemple de série « 1-4-2-4-1 », le sujet tape du doigt numéro 1 puis 4 puis 2 et ainsi de suite.

d. L'amorçage/priming

Permet de récupérer les informations plus rapidement suite à un stimulus, on parle alors d'amorçage positif. Si le temps est plus long on parle d'amorçage négatif. C'est le mécanisme utilisé dans les publicités. Les enseignes cherchent à stimuler l'inconscient des acheteurs, lorsque la personne verra ce produit il se rappellera de la publicité et de tout ce qui s'ensuit. Il s'agit-là d'une influence inconsciente des expériences passées sur l'expérience présente[23]. Tulving s'est beaucoup intéressé à ce système aussi mettant en avant le caractère inconscient de ce système par rapport à la mémoire sémantique ou épisodique[23].

e. Conditionnement

Il existe deux sortes de conditionnement, le conditionnement classique, on peut le présenter par l'expérience de Pavlov. Pavlov envoyait un stimulus sonore avant de servir à manger aux chiens, les chiens salivaient en voyant arriver la nourriture. Plus tard, il ne fit entendre que le signal sonore et les chiens salivaient aussi. Ils associaient le signal sonore à la nourriture. Il existe aussi le conditionnement opérant, permettant de modifier la probabilité

d'une réponse en utilisant une punition ou une récompense[2]. Les deux sortes de conditionnement représentent une forme d'apprentissage.

B. Les différents modèles de mémoire :

1. Shiffrin et Atkinson 1968 (ou modèle séquentiel)

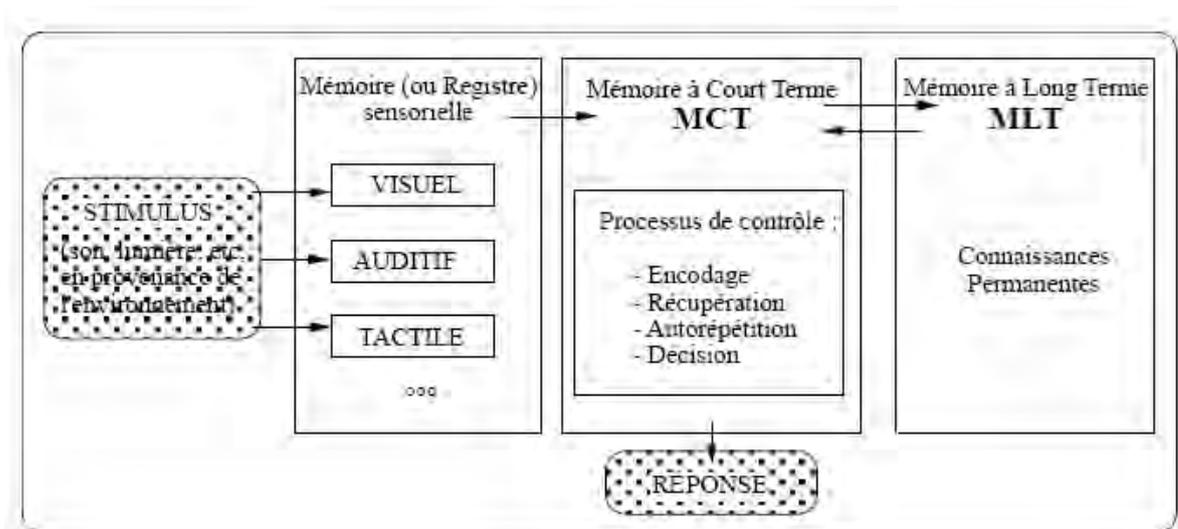


Figure 7 : Le modèle séquentiel de l'apprentissage d'Atkinson et Shiffrin

http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2010.banet_a&part=371616

Il s'agit d'un modèle qui permet d'expliquer les liens entre les différentes mémoires. Ce sont Shiffrin et Atkinson qui ont publié ceci en 1968. Il apparaît trois sous parties de la mémoire (La mémoire sensorielle, la mémoire à court terme ainsi que la mémoire à long terme).

Dans ce modèle, les informations entrent par un stimulus environnemental, ces dernières sont captées par la mémoire sensorielle, elles y resteront un temps très court. Ces informations vont être rapidement transférées vers la mémoire à court terme afin d'être assimilées, cependant l'espace y est limité et pour améliorer le temps de rétention, un phénomène d'autorépétition peut avoir lieu. Il existe un échange entre la MCT et la MLT. Les informations peuvent être transférées vers la MLT pour être stockées mais la MCT peut aussi aller récupérer des informations dans la MLT afin de répondre au mieux au stimulus.

Ce modèle est l'un des premiers et reste critiquable. Il n'y a pas de distinction dans la mémoire à long terme, mais c'est une seule partie et donc est censée fonctionner de la même manière pour toutes informations stockées à long terme, ce qui actuellement, est discuté. Le passage de la MCT à la MLT est très linéaire et ne considère pas la capacité de stockage propre à chaque mémoire. Selon ce modèle il n'est donc pas possible d'encoder une information sans passage par la MCT. Cette notion va être avancée par Tulving et son modèle.

2. Le modèle SPI de Tulving 1995 (Sérial, parallèle, Indépendant)

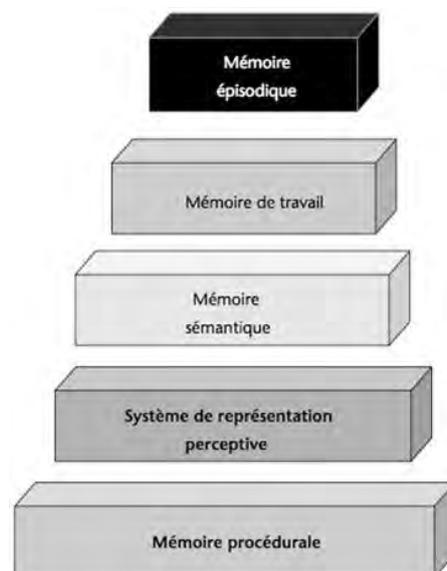


Figure 8 : Modèle SPI de Tulving

http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2010.banet_a&part=371616

Selon Tulving, les différents types de mémoire ainsi que leurs interactions peuvent être modélisés. Il s'agit du modèle SPI pour *Sérielle, Parallèle, Indépendant*, qui est un modèle par emboîtement. Il apparaît ici la distinction entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique [24] qui était absente du modèle séquentiel.

Sériel Les informations encodées dans une partie dépendent du bon encodage de cette information dans les parties inférieures.

Parallèle : Le stockage peut se faire dans différents systèmes en même temps

Indépendant : La récupération dans une sous-partie se fait de manière indépendante des autres sous- parties.

Ici, la mémoire procédurale se trouve en bas de la pyramide, signifiant que cette partie de la mémoire est la plus autonome de toute et ne dépend pas d'une autre sous- partie. Cette partie n'est que peu développée par Tulving. Il représente néanmoins un système de représentation perceptive qui permet de transférer les informations sensorielles vers les systèmes supérieurs.

L'encodage peut se faire sur une partie inférieure même si la partie supérieure n'a pas eu un bon encodage, l'inverse n'étant pas possible[16]. Il est par exemple possible que la mémoire sémantique encode une information même si la mémoire de travail ne l'a pas encodée. Cependant, il ne sera pas possible de le faire si le système de représentation perceptive ne l'a pas encodée.

En revanche ce système est plus permissif lors de la récupération, puisque pour la récupération chaque système est indépendant. L'individu peut présenter des troubles du rappel de la mémoire sémantique sans avoir des troubles de rappel de la mémoire épisodique.

La mémoire épisodique est quant à elle au sommet de la pyramide puisqu'elle doit être alimentée de par les différents systèmes. Cette mémoire est pour rappel la mémoire « autobiographique », la mémoire du vécu personnel et des expériences. Il est donc nécessaire qu'un individu ait encodé ce qu'est la plage ou la montagne avant de pouvoir encoder d'y être allé personnellement.

Ce modèle a été critiqué par Hodges, remettant en cause la nécessité de l'information de passer par la mémoire sémantique avant d'atteindre la mémoire épisodique. Lors de ses recherches il a pu mettre en avant un apprentissage, encodant dans la mémoire épisodique et ce, chez des patients présentant une démence sémantique. Les personnes atteintes de

démence sémantique ont paradoxalement la capacité de mémoriser leur journée[25] Il a donc émis l'hypothèse d'une entrée multiple, permettant d'expliquer pourquoi certaines informations ont pu être encodées dans le système épisodique chez des individus ayant un système sémantique défaillant [26]

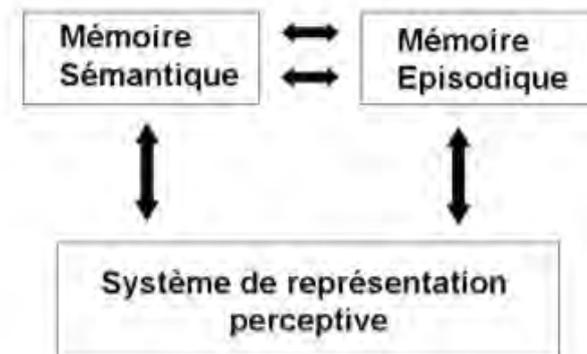


Figure 9 : Modèle à entrées multiples de Hodges et al.

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00831606/document>

Tulving a répondu en expliquant que certaines informations pouvaient être encodées sans problème au niveau perceptif (inferieur) tout en ayant des niveaux supérieurs atteints, mais qu'il ne pouvait y avoir de lien direct entre le perceptif et la mémoire épisodique.

3. Modèle MNESIS (Memory NEoStructural Inter-Systemic model)

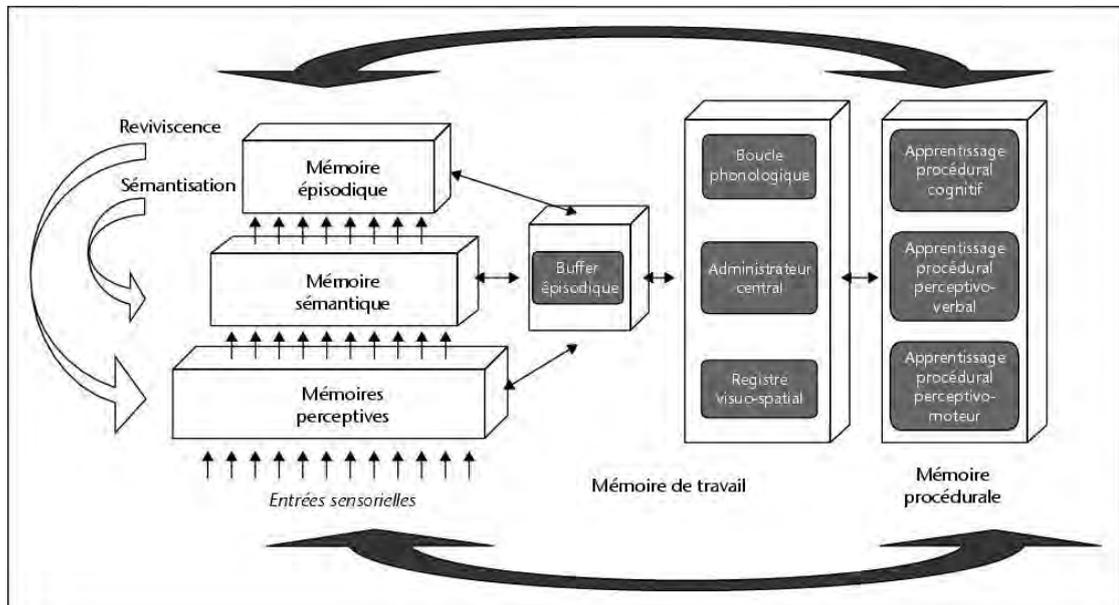


Figure 10 : Modèle MNESIS

<https://arlap.hypotheses.org/9537>

Le modèle MNESIS prend en compte les travaux de Tulving et y ajoute un aspect dynamique et interactif. En effet, il apparait la sémantisation des informations. Pour rappel, on parle de sémantisation lorsque les informations perdent de leur personnalisation. A force d'être répétées les informations s'ancrent dans la mémoire sémantique, il n'y a plus forcément d'aspect de temporalité ou de localisation propre à la mémoire épisodique.

L'apparition de la relation entre la mémoire épisodique et les mémoires perceptives synonyme de reviviscence, qui permet de revivre intérieurement un événement et surtout l'apparition de la relation avec la mémoire de travail.

Le modèle MNESIS reprend aussi le modèle de Baddeley quant à l'organisation de la MDT, le buffer épisodique, l'administrateur central, la boucle phonologique et le registre (ou calepin) visuo spatial sont retrouvés. Il existe sur ce modèle des interactions entre le buffer épisodique,

la MDT et la mémoires épisodique, sémantique et perceptives Il joue un rôle d'interface qui n'est pas encore totalement clarifié.

4. Modèle selon Squire

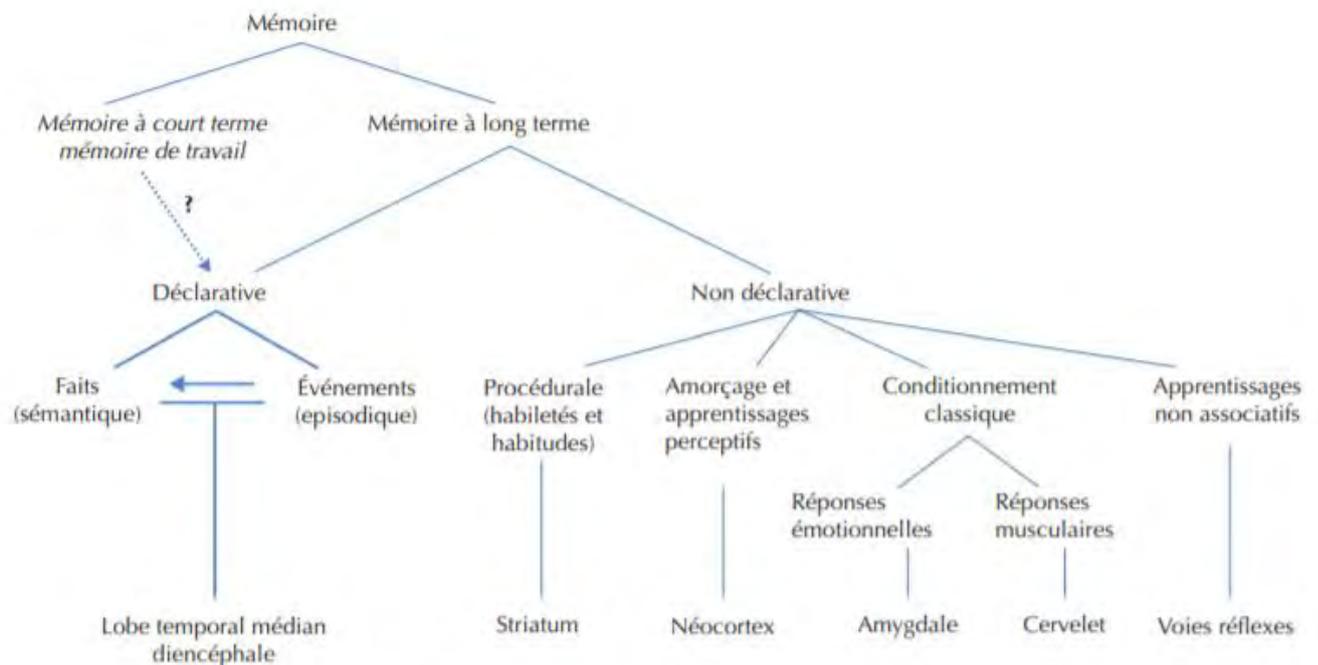


Figure 11 : Modèle de la mémoire selon Squire

https://www.jle.com/fr/revues/nrp/e-docs/la_memoire_declarative_et_le_modele_de_squire_288767/article.phtml

Le modèle de Squire est un modèle différent de celui de Tulving mais reprend la notion de conscience, il découpe la mémoire à long terme en deux sous-groupes qui sont la mémoire déclarative et la mémoire non déclarative. Le rappel se faisant respectivement de manière consciente ou inconsciente. Ces sous-groupes sont eux même découpés en différentes sous parties. Une différence majeure est le fait que la mémoire sémantique est ici la mémoire la plus haute hiérarchiquement, alors que selon Tulving ce niveau est inférieur au niveau correspondant à la mémoire épisodique. Selon Squire la mémoire sémantique et la mémoire épisodique font partie du lobe temporal médian et sont indissociables fonctionnellement,

l'acquisition de nouvelles données sémantiques n'est simplement que le produit de la mémoire épisodique[27].

C. Une organisation pas si figée

La mémoire n'est pas si sectorisée et il existe bien sûr des interactions entre chacune de ses sous-parties. On peut noter le lien entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Les enfants n'ont pas encore une mémoire épisodique très performante et nous apprenons beaucoup de choses sans pouvoir se rappeler d'où et quand nous les avons apprises. On peut aussi s'apercevoir que des événements collectifs peuvent aussi avoir un vécu personnel et dans ce cas-là on pourra parler de mémoire épisodique.

D. Comment fonctionne la mémoire

La mémoire n'est pas une notion abstraite, on parle d'engramme pour définir l'empreinte laissée dans le cerveau par quelque événement susceptible d'être réactivé par une stimulation appropriée. Les réseaux neuronaux sont en constant remaniement et permettent d'ancrer des souvenirs ou au contraire de les oublier. Les différents processus menant à la mémorisation et à l'utilisation des informations, sont l'encodage, le stockage/consolidation et le rappel.

1. L'Encodage :

L'encodage est le processus par lequel une nouvelle information est mémorisée, une notion spatio-temporelle ainsi qu'émotionnelle y est associée. La mémoire de travail permet l'encodage des données. L'encodage est primordial pour le rappel qui s'en suivra. En effet, plus l'encodage sera de qualité, c'est-à-dire structuré, organisé et personnalisé, plus il sera aisé de rappeler ces informations.

Plus précisément, quand une information est captée par le cerveau, des protéines sont synthétisées au niveau du neurone afin de créer de nouvelles synapses et de renforcer se souvenir. Un souvenir rend compte d'une organisation spatio-temporelle de neurones. Une réactivation de ces neurones permettra au souvenir de se graver dans la mémoire, à contrario, une non stimulation permettra l'oubli de ces informations.

L'encodage est influencé par beaucoup de signaux extérieurs, il est difficile, voire impossible d'encoder une information si l'attention de la personne n'est pas optimale. Un stimulus externe peut venir perturber l'encodage et donc nuire à une bonne mémorisation. Pour une même information encodée, le rappel pourra être différent dû à l'environnement lors de l'encodage, l'indice permettant le rappel ainsi qu'aux expériences passées et la situation actuelle[28].

2. Le Stockage et la consolidation de l'information :

Cette étape permet d'ancrer la nouvelle information dans la mémoire à long terme, le cerveau va mettre en place différents liens avec cette information afin d'y associer des informations déjà existantes, ce qui permettra un meilleur rappel. Plus le réseau neuronal d'un souvenir sera important par son nombre de neurones et son nombre de synapses plus le souvenir sera ancré. La réorganisation neuronale conduisant à la consolidation de la mémoire peut prendre plusieurs jours voire plusieurs mois[29].

Les souvenirs une fois ancrés, sont stockés au niveau du cortex cérébral mais cette acquisition est longue et si les souvenirs ne sont pas stimulés régulièrement alors ils seront oubliés.

3. La récupération/Le rappel

Les souvenirs ne sont pas stockés dans un seul et même endroit, lors du rappel, différents circuit neuronaux doivent être réactivés. Ces derniers sont stimulés dans un contexte précis et pour un but précis, ce sont pour toutes ces raisons que les souvenirs ne sont pas figés. Il peut y avoir des différences entre différentes personnes mais aussi des différences entre une même personne en fonction du contexte du rappel. Lors du rappel d'un souvenir visuel, l'aire visuelle est activée de la même manière que lors de la visualisation d'une véritable image, il est de même pour les sons et le cortex auditif.

Lors de la récupération, le cerveau va donc chercher des morceaux de souvenir à différents endroits et de par ce fait, un souvenir n'est jamais identique à la réalité et, il sera modifié à chaque rappel. Ces différentes phases de la création d'un souvenir sont sous-tendues par la plasticité cérébrale.

Deux processus peuvent permettre le rappel de souvenirs, un actif indirect, où la personne va faire un effort conscient d'aller rechercher des souvenirs. Il existe aussi un rappel passif direct, où les souvenirs surgissent à la suite d'une stimulation sensorielle[7].

E. Les amnésies

1. Amnésie antérograde :

L'amnésie antérograde est caractérisée par l'incapacité à encoder de nouvelles informations suivant le moment de l'amnésie.

2. Amnésie rétrograde :

L'amnésie rétrograde est caractérisée elle par la difficulté d'une personne à se remémorer des faits passés. Elle touche les faits antérieurs à l'amnésie.

3. Amnésie lacunaire :

Cette amnésie est un peu particulière et est définie par l'incapacité à se souvenir de certaines informations éparses, que ce soit avant ou après l'amnésie.

4. Syndrome de Korsakoff ou Syndrome amnésique

Ce syndrome correspond à une amnésie antéro/rétrograde mais la mémoire à court terme est intacte. Elle est liée à une atteinte du système limbique, de l'hippocampe ainsi que l'amygdale dû à une carence en vitamine B1.

F. L'Oubli :

L'oubli est un processus physiologique qui permet de faire le tri dans la quantité d'informations que le cerveau capte dans la journée. On peut citer Cherehevski[2] qui a eu la capacité à mémoriser énormément d'informations mais qui n'arrivait pas à faire le tri dans ce qui était essentiel. Il était donc submergé d'informations et sa capacité à ne pas oublier le desservait. Ici il s'agit bien sûr d'un cas extrême puisque cette personne pouvait mémoriser jusqu'à soixante-dix mots ou chiffres le temps d'une conversation. Le processus semble aussi être en lien avec le sommeil comme l'encodage, ce point sera développé ultérieurement (voir Ch. III.D).

G. Structures et rôles associés

Les neurosciences ont pu décrire différentes structures cérébrales impliquées dans les différents types de mémoires. Chaque structure a un rôle défini et il existe des interactions entre chacune d'elle afin de créer de nouveaux souvenirs, de rappeler des informations ou pour simplement stocker des données.

1. Les lobes temporaux

Les lobes temporaux, ont un rôle dans les formes de mémoires déclaratives[4] et dans le stockage de la mémoire à long terme[30]. Ces observations ont débuté lors d'opérations pour l'épilepsie. Les patients étaient capables de se souvenir de choses très précises en post opératoire après que les lobes temporaux aient été stimulés[3]. De manière plus physiologique, certaines crises d'épilepsie engendrent parfois des souvenirs chez les patients. Les lobes temporaux semblent donc bien jouer un rôle dans le stockage de la mémoire déclarative.

Dans les lobes temporaux, plusieurs structures sont impliquées dans la mémorisation, plus particulièrement au niveau du lobe temporal médian qui est une zone spatiale proche de l'hippocampe. Le cortex périrhinal, le cortex parahippocampal et le cortex entorhinal en font partie[31]. La plupart des afférences du cortex entorhinal viennent du cortex parahippocampal et périrhinal mais il reçoit aussi de nombreuses afférences corticales notamment du cortex cingulaire, du cortex frontal orbital mais aussi du bulbe olfactif[31]. Bien que contribuant à la consolidation des informations dans la MLT, cette zone n'est pas essentielle à la mémoire à court terme et si une lésion apparaît à ce niveau, l'impact sur la MCT sera modeste voir nul sur le rappel à plusieurs mois, l'impact est transitoire[32]. Ceci pourrait s'expliquer par la faculté de la formation hippocampique à réagir par la création de néo-projections du cortex périrhinal vers l'hippocampe, en particulier vers les cellules CA1[32], permettant alors probablement de compenser les lésions, en court-circuitant le cortex entorhinal lésé.



Figure 12 : Vue latérale du lobe temporal gauche

Life Science Databases(LSDB)

2. L'hippocampe

L'hippocampe est une structure du télencéphale appartenant au système limbique et est impliqué dans le transfert de la MCT vers la MLT. La chirurgie a pu prouver cela, en effet, lors d'une ablation bilatérale de l'hippocampe pour une épilepsie sévère, les patients ont présenté une amnésie antérograde, cependant leur MCT était intacte. Il s'agit d'une incapacité à transférer les informations de la MCT vers la MLT[3],[32]. Néanmoins si l'hippocampe est détruit ou enlevé, il n'y a aucun problème d'apprentissage de nouveaux schémas moteurs, cette structure ne semble donc pas ou peu impliquée dans la mémoire procédurale, et même dans la mémoire non déclarative en général[4].

L'hippocampe ne joue pas le rôle de stockage de l'information à long terme, mais les données y sont stockées très transitoirement avant un transfert vers la MLT ou vers des systèmes permettant l'utilisation de ces informations. Il est donc facile à comprendre que lors d'une amnésie antérograde liée à une lésion hippocampale, la personne ne peut transférer ces informations dans la mémoire à long terme et donc ne peut plus apprendre mais pourra suivre une conversation de manière quasi normale.



Figure 13 : Image d'une vue latérale et dorsale de l'hippocampe

Life Science Databases(LSDB)

Il est à noter que l'hippocampe gauche est plutôt impliqué dans la tâche verbale alors que le droit plutôt dans les tâches perceptives de la mémoire épisodique[3].

3. L'Amygdale

L'amygdale facilite la mémorisation mais permet aussi d'ancrer une note « émotionnelle » aux souvenirs. Plus l'attention portée sur l'information à encoder est grande, plus l'encodage sera important, les informations dites « traumatisantes » possèdent un fort pouvoir d'encodage et ceci est dû à l'action de l'amygdale et au rôle prépondérant des catécholamines au sein de cette structure[33]. Les lésions de l'amygdale n'ont pas d'impact sur la mémoire procédurale, mais engendrent des difficultés d'apprentissage avec une incapacité à trier les informations suivant leur importance. C'est un carrefour au niveau du système nerveux central car on y trouve des afférences hypothalamiques, thalamiques ainsi que corticales. Il y a aussi des efférences vers le tronc cérébral et l'hypothalamus entre autres.

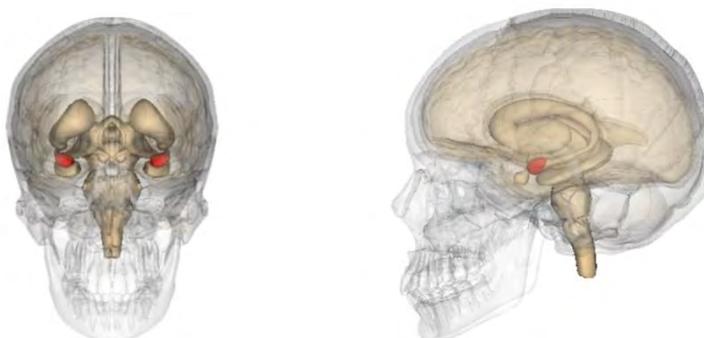


Figure 14 : Vue latérale et ventrale de l'amygdale

4. Le Cortex préfrontal



Figure 15 : Vue latérale du cortex préfrontal

Le cortex préfrontal (CPF) joue un rôle dans les fonctions exécutives que sont la planification, l'organisation ou encore le maintien de l'attention. Une atteinte de ce dernier peut impacter l'apprentissage. Le CPF vient réguler les systèmes perceptifs visuels en influençant l'attention ou la mémoire de travail, ainsi une attention particulière dirigée sur une information précise permettra un meilleur encodage[34]

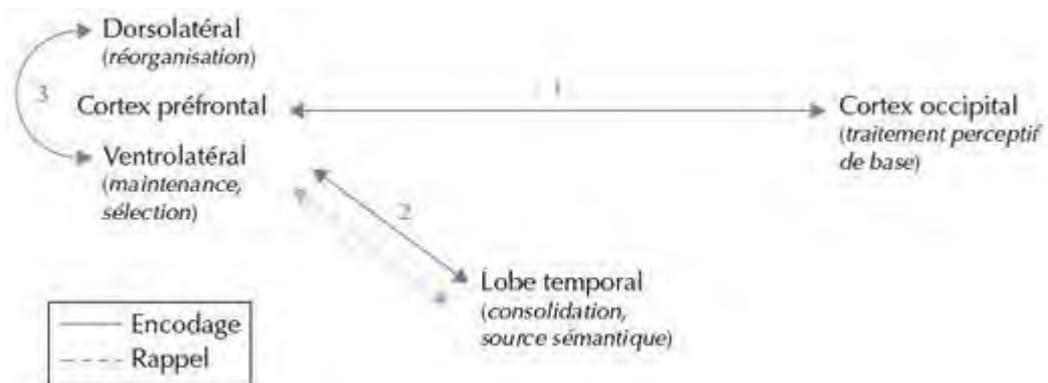


Figure 16 : Exemple d'interaction entre les différentes régions cérébrale lors de l'encodage d'informations visuelles

<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2011-4-page-267.htm>

D'abord le cortex préfrontal interagit avec le cortex occipital (siège du cortex visuel) pour encoder l'information. Ensuite il y a une interaction entre les lobes temporaux (mémoire épisodique et sémantique) et le cortex préfrontal. Cette interaction en plus d'amener l'information à être consolidée à long terme[30], permet aussi le rappel. Pour finir cette collaboration entre les deux zones cérébrales peut permettre également, dans une moindre mesure, l'encodage d'informations déclaratives[30]. La partie ventrolatérale permet le maintien de l'information dans la MCT tandis que la partie dorsolatérale peut réorganiser l'information[34]

5. Le Système corticostriatale

Le système corticostriatale, qui est l'ensemble des connexions entre le striatum et le cortex est en lien avec différentes fonctions cérébrales comme le circuit de la récompense (visible dans les addictions, comme celle aux benzodiazépine). Il est aussi impliqué dans des fonctions cognitives, comme l'apprentissage procédural (plus particulièrement par les ganglions de la base) et les fonctions motrices[35]. La mémoire procédurale rend compte des apprentissages de séquences motrices. Il est intéressant de noter que les habiletés motrices sont améliorées en post apprentissage et ce même sans entraînement particulier[36], signifiant que les informations acquises sont retraitées et consolidées dans la MLT. Le sommeil joue un rôle clé dans ce phénomène[36]. Le cervelet est en général associé au système corticostriatal dans les apprentissages moteurs, l'hippocampe aurait aussi un rôle de par sa capacité à maintenir l'information à court terme et de l'utiliser.



Figure 17 : Vue latérale et ventrale du striatum

Life Science Databases(LSDB)

6. L'Aire de Broca et l'Aire Wernicke

L'aire de Broca et celle de Wernicke sont les deux zones cérébrales les plus importantes dans le traitement du langage et entrent dans la boucle phonologique évoquée précédemment, elles ont donc une implication dans la mémoire de travail. En effet les informations verbales vont y être stockées un court instant avant d'être acheminées vers d'autres zones cérébrales et d'y être manipulées.



Figure 18 : Vue latérale de l'aire de Broca (gauche) et de Wernicke (droite)

Life Science Databases(LSDB)

7. Les Lobes pariétaux

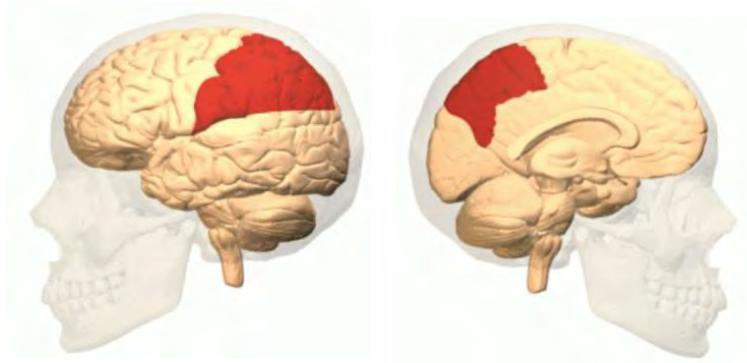


Figure 19 : Vue latérale et médiale (précunéus) du lobe Pariétal

Life Science Databases(LSDB)

Les lobes pariétaux et le précuneus semblent avoir un rôle dans la rétention des informations stockées en mémoire épisodique. Il a été mis en évidence par IRM une plus grande activation des lobes pariétaux lors de rappel de souvenirs anciens ou familiers par rapport à de nouveaux souvenirs, appelée « *old/new effect* ». Ces effets sont particulièrement visibles au niveau du précuneus et le cortex pariétal latéral gauche[37]. Cette activation est aussi visible quand le patient pense avoir reconnu un item et ce même si cela est faux, la perception subjective des informations joue un rôle important dans l'activation des lobes pariétaux, les événements perçus comme n'étant pas des souvenirs n'activent pas cette zone. L'activation des lobes pariétaux augmente aussi lorsque le rappel est accompagné de détails concernant l'événement rappelé[37].

8. La plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale correspond à la manière dont les réseaux de neurones peuvent se réorganiser lors d'un apprentissage ou lors du développement.

La mémoire est fortement influencée au niveau neuronal par les Potentialisations à long terme (PLT) et les Dépressions à long terme (DLT). En effet ces dernières permettent de moduler l'excitabilité du neurone. Au niveau de l'hippocampe, il existe différentes zones, les plus importantes étant CA1 et CA3 (où sont contenues les collatérales de Schaffer)[2]. Lors d'une stimulation de la zone CA3, on observe un PPSE dans la zone CA1. Si la zone CA3 est stimulée à plus haute fréquence on observe un PPSE plus intense soit une PLT.

a. La PLT

Le phénomène de PLT se retrouve particulièrement au niveau de l'hippocampe. Ce phénomène se définit par une potentialisation du neurone pendant une longue période, plusieurs jours voire plusieurs mois.

Différents récepteurs sont retrouvés au niveau du neurone post synaptique notamment des récepteurs AMPA et NMDA[38]. Lors d'une stimulation unique, le glutamate se fixe sur les récepteurs AMPA et permet une entrée de Na. Lors d'une stimulation à haute fréquence, l'accumulation de Na⁺ dans le neurone post synaptique entraîne une dépolarisation et le

Mg²⁺ contenu dans le récepteur NMDA se libère ce qui entraîne ainsi une entrée massive de Ca²⁺. Cette entrée de Ca²⁺ permet d'activer la Protéine kinase C et la CaMKII dans le neurone et ainsi de faire durer la PLT. Cette kinase, activée par l'entrée de Ca²⁺, permet entre autres l'adressage des récepteurs AMPA à la surface du neurone, c'est ce qui va permettre la persistance de la PLT[2]. En effet, l'augmentation des récepteurs AMPA à la surface du neurone post synaptique permet d'augmenter la transmission glutamatergique.

Si les récepteurs NMDA sont bloqués pharmacologiquement, il n'y a pas de PLT. On peut donc penser que le Ca²⁺ et les récepteurs NMDA sont essentiels à la naissance d'un PLT. Même constat lors de l'inhibition de la CaMKII.

Il est intéressant de noter que des neurones amygdaliens viennent faire relais au niveau de l'hippocampe et favoriser les PLT lors de fortes émotions. C'est pour cette raison que certains souvenirs sont ancrés plus fortement suite à une grande émotion.

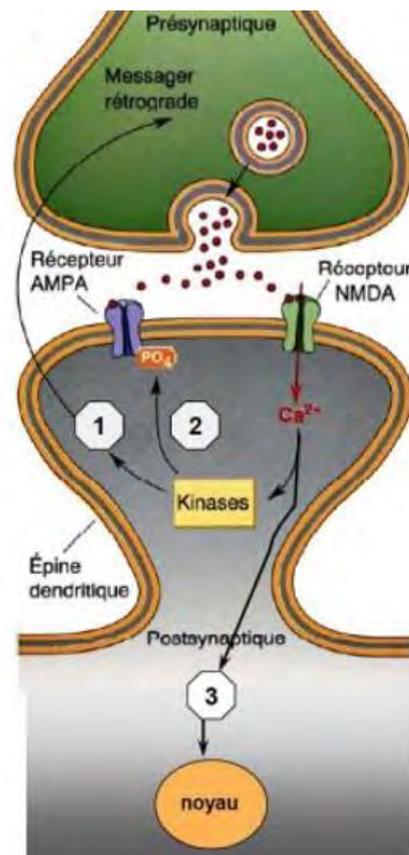


Figure 20 : Schéma représentant la génération d'une PLT

<http://reflexions-psycho.over-blog.com/article-les-mecanismes-de-la-memoire-declarative-58782475.html>

i. Corrélation temporelle :

Les neurones pré et post synaptiques doivent fonctionner ensemble pour parvenir à une PLT. La simple stimulation du neurone pré synaptique ne permet pas la création d'une PLT, malgré le relargage de neuromédiateurs dans la fente synaptique, on observera des PPSE simples. Il faut en plus une dépolarisation du neurone post synaptique pour permettre cette PLT [2].

ii. Spécificités des afférences

La PLT ne s'applique seulement aux synapses actives, c'est-à-dire qu'elle ne va pas se propager aux neurones inactifs même si ces derniers sont au contact des neurones étant sous la PLT.

On peut y voir une utilité dans la construction de la mémoire, si à chaque PLT la totalité des synapses d'un même neurone était activée il serait difficile de renforcer des données spécifiques.

iii. Associativité :

Une stimulation faible de la voie afférente ne peut créer une PLT, cependant si sur le même neurone, une voie est fortement activée alors les deux voies auront une PLT [2]. Ces deux voies étant actives à différentes échelles mais dans le même circuit, alors le signal est renforcé. Cette propriété peut se comprendre lors d'un rappel de différentes informations pour une visée précise.

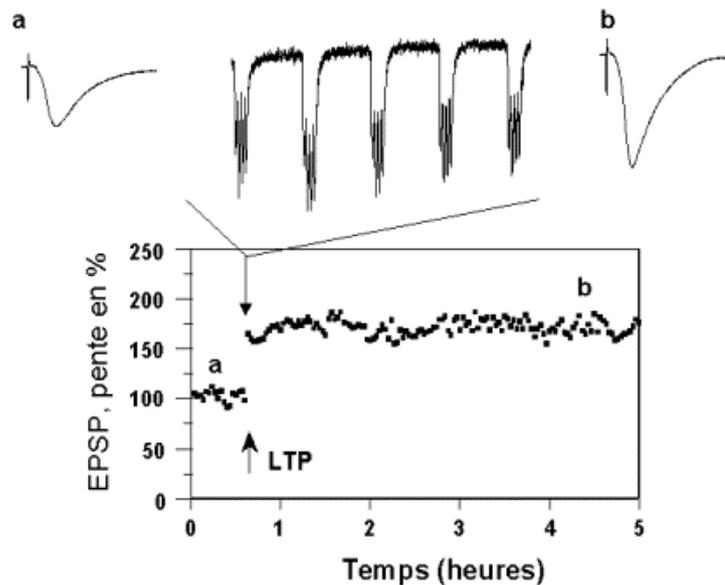


Figure 21 : Représentation de PPSE avant et après une PLT

http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/ToniN/these_body.html

b. La DLT

La DLT est présente au niveau du cervelet et permet l'apprentissage de nouveaux schémas moteur, et donc liée à la mémoire procédurale, mais est aussi présente dans l'hippocampe. La DLT fonctionne à l'opposé de la PLT, une stimulation de faible fréquence des collatérales de Schaffer pendant une longue durée engendrera une DLT[2].

Les DLT peuvent contrer une PLT et vice versa, le réseau neuronal est donc en constant remodelage, et ce n'est pas parce qu'une fibre est soumise à une PLT, qu'une DLT ne peut pas avoir lieu sur la même fibre.

D'un point de vue moléculaire, la PLT et la DLT ont des points communs. Les récepteurs NMDA semblent aussi jouer un rôle lors de la DLT comme les récepteurs métabotropiques au Glu, (mGluR)[39], une hypothèse serait que c'est la rapidité d'entrée de Ca^{2+} en intracellulaire qui orienterait la fibre vers une PLT ou DLT. Les kinases joueraient un rôle essentiel dans ces phénomènes de PLT/DLT notamment la Src Kinase, les MAP kinases ou encore la Protéine Kinase C[39]

II. Le Sommeil

Le sommeil se découpe en deux phases, le sommeil à ondes lentes (SOL ou NREM) et le sommeil paradoxal (SP ou REMs pour Rapid Eyes Movement sleep). Le SOL est lui-même découpé en plusieurs phases, différenciables grâce à leur activité cérébrale, cardiaque et musculaire spécifique à chacune d'elles (stade 1, 2 3 et 4, le stade 3 et 4 correspondant au sommeil lent profond ou slow-wave-sleep SWS). Le sommeil paradoxal est toujours précédé d'une phase de sommeil à onde lente.

Un cycle de sommeil se compose de SOL et de SP, chaque cycle dure environ une heure et demi et se répète entre quatre à six fois lors d'une nuit normale.

Les besoins en sommeil varient entre individu et une grande différence est observée entre les âges (les nouveaux nés dorment environ 16h quand les personnes âgées dorment moins de 8h)

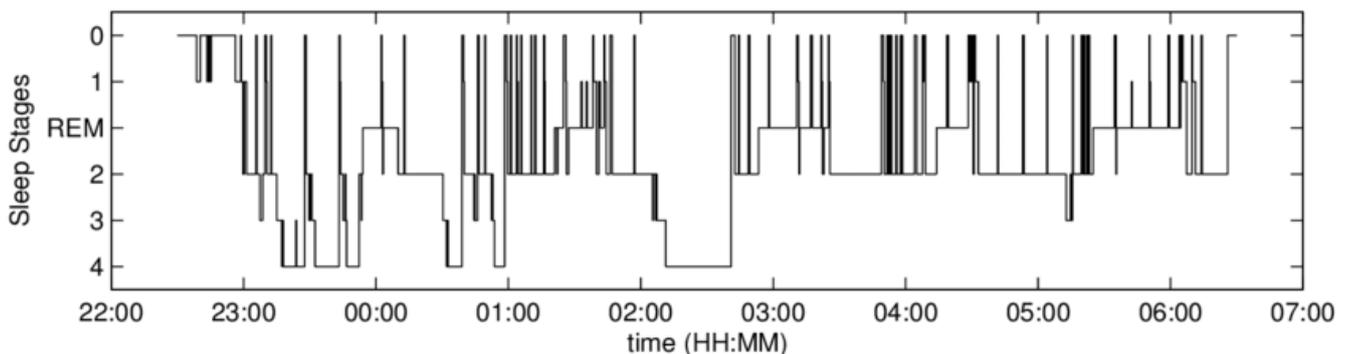


Figure 22 : Schéma représentant les stades du sommeil

Becq, Guillaume. (2004). Contribution to the development of a portable device scoring the health state of a trauma patient. Supervised learning of hemorrhagic shock classes..

Le SOL profond est majoritaire en début de sommeil avec la présence de stade 3 et 4, le REMs ou SP est quant à lui majoritaire dans une seconde partie du sommeil. Le stade 0 correspond ici à un état d'éveil.

A. Structures anatomiques et neurotransmetteurs

(NT)/neurohormones (NH) associés

L'entrée dans le sommeil se fait par des mécanismes actifs et passifs, il existe différentes structures cérébrales qui entrent en action pour réguler ces phénomènes, et ce par l'intermédiaire de neurotransmetteurs aux rôles précis.

Des expériences menées sur des chats ont pu mettre en évidence le rôle majeur du pont dans la régulation veille/sommeil. Bremer en dans les années 30, a sectionné le système nerveux en cranial du tronc cérébral chez certains animaux et en caudal sur d'autres. Il s'est appercu que dans le premier cas (cerveau isolé du pont) le sommeil était permanent, alors que dans le deuxième système (cerveau et pont réuni), l'alternance veille/sommeil était conservée[40]. Le pont cérébral joue donc un rôle prépondérant dans la régulation du cycle veille/sommeil en contenant de nombreux noyaux et réseaux neuroaux impliqués dans le système de veille/sommeil.

1. Système de Veille

a. Le Glutamate, la formation réticulée et le thalamus

La formation réticulée est une structure cérébrale phylogénétiquement très ancienne située au niveau du pont et regroupée en différents noyaux. Elle permet la régulation de nombreuses fonctions de veille et sommeil, elle aussi impliquée dans le maintien du tonus musculaire. En effet lors de la stimulation de la FR durant une anesthésie chez l'animal, il a été mis en évidence une augmentation de l'activité corticale ainsi qu'une augmentation du tonus musculaire[41]. Les NT de la FR sont de nature très variée mais l'Acide γ -aminobutyrique (GABA) et le Glutamate(glu) semble être majoritaire[41] [42].

La plupart de ces neurones sont plus actifs lors de l'éveil ou du SP que lors du SOL[40]. Le glutamate est un neuromédiateur excitateur du SNC et se retrouve colocalisé dans certains neurones orexinergiques de l'hypothalamus périfornical et dans les neurones serotoninergiques des noyaux du raphé[43].

La plupart des projections glutamatergiques arrivant sur le cortex proviennent des noyaux relais du thalamus, et la FR elles se projette majoritairement au niveau du thalamus, par ses neurones glutamatergiques[43].

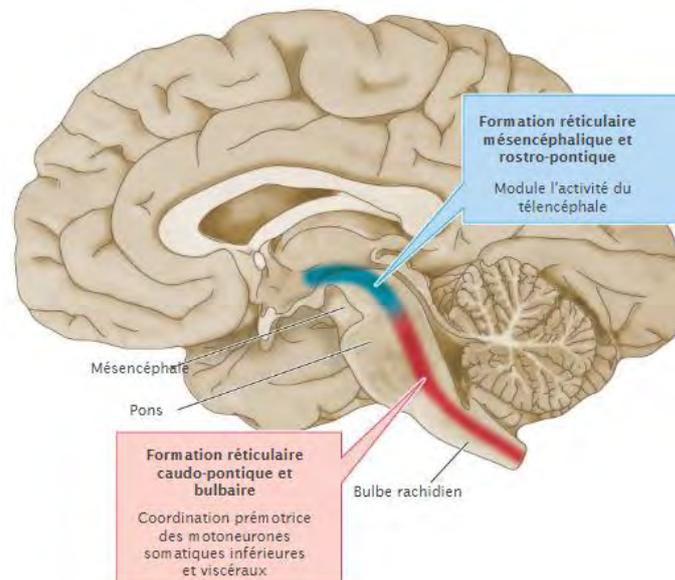


Figure 23 : Image représentant la formation réticulée

Sylvius 4 Online

b. Les noyaux du raphé et la Sérotonine (5-HT):

Les noyaux du raphé antérieur sont impliqués dans le cycle veille/sommeil et sont riches en neurones sérotoninergiques. La sérotonine ou 5-HT est une monoamine au même titre que la dopamine, l'adrénaline ou encore l'histamine. C'est un neuromédiateur central dans la balance veille/sommeil. Lors d'une expérience menée sur des chats, les noyaux du raphé ont été détruits ce qui a engendré une absence de sommeil de longue durée[44], ainsi qu'une diminution nette des taux de Sérotonine (5-HT) cérébrale. Un résultat similaire a été observé lors de l'injection d'un inhibiteur de la synthèse de la 5-HT[45]. Il semblerait donc que la sérotonine joue un rôle important dans la régulation de la veille et du sommeil.

Les noyaux du raphé, de part ses efférences sérotoninergiques, viennent faire relais dans diverses structures cérébrales comme l'hypothalamus, le prosencéphale basal et le cortex cérébral[40].

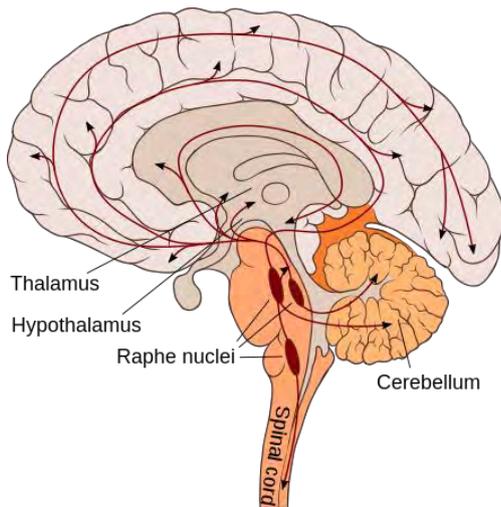


Figure 24 : Image montrant les noyaux du raphé, vue latérale (gauche)

https://fr.wikibooks.org/wiki/Neurosciences/Le_tronc_c%C3%A9r%C3%A9bral



Figure 25 : Photographie d'une coupe transversale des noyaux du raphé (droite)

Sylvius 4 Online

Le Noyau raphé médian dorsal, est le plus important des noyaux en terme de quantité de neurones serotoninergiques, il a été démontré que son activité était forte lors de l'éveil, elle tend à diminuer lors du SWS et est quasiment nulle lors du SP[44]. La sérotonine, présente au niveau de cette structure, semblerait inhiber le SP[46]. Cet effet peut être visible chez des personnes dépressives traitées par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme le citalopram. Ces traitements vont permettre de renforcer la transmission sérotoninergique du patient, cependant le SP de ces personnes est diminué[46] ce qui vient aussi renforcer l'hypothèse que la 5-HT inhiberait le SP. La modulation du SP serait dû à la stimulation des récepteurs 5-HT_{1a} des noyaux latérodorsal tégmental et du pediculopontine nucleus[46], une forte stimulation serotoninergique lors de l'éveil et une faible stimulation lors du REM.

La sérotonine permettrait l'éveil via la dépolarisation des neurones histaminergiques du TMN ainsi que ceux du prosencéphale basal[43].

c. L'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), La Substance Grise Périaqueducule (vPAG) et la Dopamine (DA)

Le rôle de la DA dans le sommeil a d'abord pu être mis en évidence chez des souris KO pour le récepteur D2. En effet ces souris ont montré un temps d'éveil diminué par rapport au souris saines. Cependant ces souris réagissaient de la même manière à une privation de sommeil ce qui peut laisser penser que la dopamine joue un rôle dans le maintien du sommeil mais peut-être pas dans les processus homéostatiques[47].

i. ATV

L'activité moyenne neurones dopaminergiques de l'ATV ne semble pas varié au cours du cycle veille/sommeil, pourtant les neurones dopaminergiques de l'ATV tendent à se décharger à intervalle plus irrégulier lors du REM que lors du SWS[48], ces pics conduisent à une augmentation de la libération de dopamine au sein du noyau accumbens ou encore le cortex préfrontal. In vitro, les neurones du VTA sont stimulés via plusieurs neuromodulateurs comme les orexines, la substance P ou la corticolibérine[43].

ii. vPAG

Les neurones dopaminergiques de la vPAG montrent une activité durant l'éveil mais pas durant le sommeil, une lésion de ces neurones entraîne une réduction du temps d'éveil sur la journée[43]. La vPAG se projettent au niveau du prosencéphale basal et reçoit des efférences des neurones du VLPO[43].

d. Locus Coeruleus (LC) et la Noradrénaline (NA)

Le LC est une structure du pont rostral, elle est en lien avec différentes structures du SNC comme les noyaux du raphé et l'hypothalamus et permet aussi de moduler le cycle veille/sommeil. Lors d'une destruction totale du LC il en résulte une absence de SP[49].

Cette structure est riche en neurones noradrenergiques, la noradrénaline est un neurotransmetteur système nerveux central et périphérique (par le système nerveux sympathique). C'est une catécholamine au même titre que la dopamine ou l'adrénaline. La NA permet de maintenir l'éveil, si la synthèse des catécholamines est inhibée alors la veille sera diminuée avec notamment une augmentation de la phase I du sommeil [50]

Les neurones du LC sont actifs durant la veille et encore plus durant une situation de stress mais leur activité diminue lors du NREM jusqu'à cesser lors du REM[43]. Le LC vient stimuler plusieurs noyaux du pont notamment les noyaux du raphé, le prosencéphale basal et les neurones gabaergiques, cette stimulation se fait principalement par les récepteurs $\alpha 1$ [43]. À l'inverse, in vitro, la NA vient inhiber les neurones permettant l'endormissement au niveau du VLPO et s'oppose donc au sommeil[51], cette inhibition repose sur une stimulation des récepteurs $\alpha 2$ postsynaptique.

Il semblerait aussi que la NA soit impliquée dans la régulation de l'expression de certains gènes impliqués dans la plasticité neuronale, cette hypothèse a été émise après analyse des concentrations en facteur de croissance neuronal (NGF) chez des rats ayant des zones appauvries en NA. Ces zones appauvries en transmission noradrénergique possèdent une moindre concentration en NGF[52]. Il serait donc probable que de part son action sur le NGF, que la NA ait aussi un impact sur la mémoire en agissant sur la plasticité cérébrale[43]. Cette hypothèse a été renforcée, en effet lors d'informations à forte charge émotionnelle, les neurones à NA se déchargent et les souvenirs s'encodent plus facilement[53], il semblerait donc que la NA puisse modifier la plasticité cérébrale.

Sa destruction totale empêche le sommeil paradoxal.

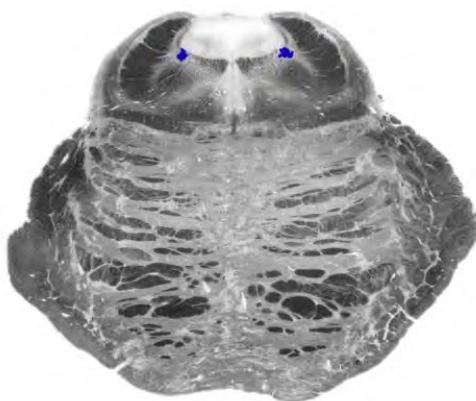


Figure 26 : Coupe transversale du tronc cérébral au niveau du pont rostral (gauche)

Sylvius 4 Online

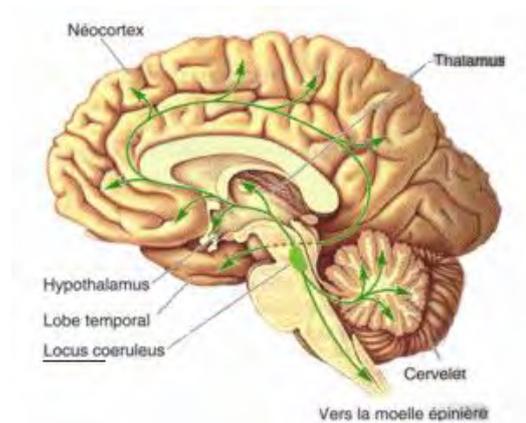


Figure 27 : Coupe sagittale du cerveau (droite)

Bases anatomiques du diagnostic neurologiques P Duus DeBoeck ed(gauche)

e. Le Pont cérébral et le rôle de l'acétylcholine (Ach) dans la régulation du sommeil

Le pont est une partie du SNC, beaucoup de neurones traversent cette structure, notamment des neurones cholinergiques impliqués dans le cycle/veille sommeil. Les noyaux pedunculo-pontine tegmental (PPT) et le dorsolatéral tegmental (nDLT) envoient une grande partie de leur efférences vers le thalamus qui fait relais avant d'atteindre le cortex cérébral[43].

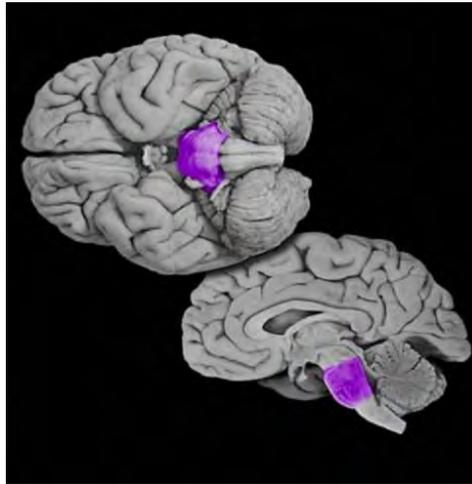


Figure 28 : Image Photographique du cerveau et du pont (violet) en vue ventrale (en haut) et de l'hémisphère droit en vue sagittale médiane (en bas)

Sylvius 4 Online

Lors du SP, les neurones monoaminergiques voient leur activité diminuée quant à contrario les neurones cholinergiques ont leur activité qui augmente. Il semblerait que l'interaction entre les neurones SP-on et les neurones SP-off se fassent au niveau du pont[54]. Le pont, par le NPT et le nDLT, permet la génération du REM et contient des neurones ayant une très grande activité lors de celui-ci[54]. Parallèlement, les neurones cholinergiques du prosencéphale basal font de même, et ont tendance à se décharger plus régulièrement lors du REM et de l'éveil[43]. Il semblerait que l'entrée en SP, se fasse par une transmission cholinergique au niveau du PPT et du LDT, une lésion de ces structures chez l'homme engendre une perte de l'atonie musculaire caractéristiques du SP. L'activation de ces noyaux lors du REM conduit aux variations physiologiques présentes lors du REM (désynchronisation des

ondes thêta, les mouvements des yeux et l'atonie)[54],[43],[3]. Cette activation peut être reproduite par l'injection d'un agoniste cholinergique injecté au niveau du LDT, permettant de faire apparaître les manifestations somatiques et respiratoires du SP [3], cette injection conduit aussi à une augmentation du taux d'acétylcholine au niveau pontique lors du REM par rapport à l'éveil ou le SOL.

En plus de ces noyaux du pont, le prosencéphale basal abrite aussi des neurones cholinergiques pouvant moduler le cycle veille/sommeil[43].

Des études in vivo ont pu mettre en évidence une augmentation des ondes gamma et thêta lors de l'éveil et du REM après injection d'une molécule permettant de dépolariser les neurones cholinergiques, à l'inverse, l'injection de sérotonine, engendre une diminution de ces ondes[43].

f. Neuropeptide S

Il est intéressant de noter qu'un neuromédiateur assez récent a été étudié, le neuropeptide S (NPS) vient activer un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) activant la phospholipase C (PLC). Le NPS est retrouvé au sein de neurones produisant aussi du glutamate, dans une structure proche du LC. Ces derniers se projettent dans différents noyaux thalamiques, l'hypothalamus latéral ainsi que l'aire préoptique. Une injection de NPS en intraventriculaire chez des rats conduit à une augmentation de l'activité motrice de ces derniers et à une diminution du sommeil[43].

g. Le Noyau Tubéro-Mamillaire (TMN) et l'histamine :

L'histamine est un neuromédiateur qui joue un rôle dans l'éveil. Il est possible de le mettre en évidence par les effets des antihistaminiques, principalement ceux de première génération qui ont des propriétés hypnotiques en traversant la barrière hémato encéphalique (l'hydroxyzine, la polaramine ou la méquitazine). Une des principales voies histaminergiques responsable de l'éveil se situe dans l'hypothalamus postérieur plus précisément au niveau du noyau tubéro mamillaire et est inhibée lors du sommeil lent par l'hypothalamus antérieur et les neurones Gabaergiques. Le TMN se projette au niveau du VLPO.

Les neurones gabaergiques sont excités par la sérotonine et les orexines et indirectement par l'adrénaline (par inhibition gabaergique). L'histamine a un effet excitateur sur la plupart des noyaux du raphé, et l'injection d'histamine dans ces noyaux entraîne l'éveil[43]. Des résultats similaires ont été observés après l'injection d'histamine dans le VLPO des rats, conduisant là aussi à une augmentation de leur éveil[55].

h. L'Hypothalamus latéral et les hypocrétines ou orexines :

Les orexines A et B, sont des peptides qui permettent la régulation de la prise alimentaire et le cycle veille/sommeil. Ces neurones sont pour la plupart contenu au niveau de l'hypothalamus latéral[56], et se projettent en particulier au niveau du Locus Coeruleus (LC)[43]. Ces peptides permettent de consolider l'éveil et de réduire le REM[43], ceci a été vérifié in vivo[43]. Des injections de doses croissantes d'orexine au sein des ventricules cérébraux de rats ont permis de maintenir l'éveil plus longtemps, et ce de manière dose-dépendante. Inversement, l'injection d'un antagoniste des orexines permet chez l'homme et les animaux l'augmentation du sommeil total, SP et SOL confondus[43]. Les neurones orexinergiques ont une activité plus grande lors de l'éveil.

Ces projections permettraient l'activation de ces systèmes d'éveil durant la journée. Lors du sommeil ces neurones sont très peu actifs.

Les neurones à orexine peuvent être modulés par beaucoup d'autres neurones régulant le cycle veille/sommeil. Certains neurones orexinergiques ont à leur surface des récepteurs muscariniques à l'Ach, ces derniers permettent de stimuler les neurones à orexine, contrairement à la sérotonine qui inhibe ces neurones par des récepteurs post-synaptique. Ces neurones peuvent aussi être modulés par la noradrénaline, les récepteurs alpha1 permettant l'activation de ces neurones et les récepteurs alpha2 inhibant ces neurones. Il semblerait que les neurones à orexine soient inhibés in vitro par le GABA, lors du REM et du NREM, cette inhibition serait due à une inhibition post synaptique par les récepteurs GABA-A et GABA-B[43], ainsi qu'une potentielle inhibition pré synaptique par le GABA-B. Les neurones à orexine seraient aussi inhibés par l'adénosine via le récepteur A1[43]. .

Les orexines joueraient leur rôle d'activateur du sommeil par la stimulation des neurones histaminergiques, en effet, après l'injection intraventriculaire cérébral d'orexine A chez des souris Knock Out (KO) pour les récepteurs H1 et pour l'histidine décarboxylase (HDC) (*Cette enzyme permet la synthèse d'histamine à partir d'histidine, ici les souris ne peuvent donc synthétiser l'histamine*) ou avec l'injection d'un antagoniste des récepteurs H1 ; le sommeil était diminué. L'injection d'orexine dans le TMN cette fois ci conduit aussi à l'augmentation de la veille, cela ne fonctionne pas non plus si la souris est H1R KO [57]. Il se dessine ici le lien entre l'histamine et les orexines. Il semblerait que les neurones orexinergiques permettent de stimuler les neurones histaminergiques du TMN.

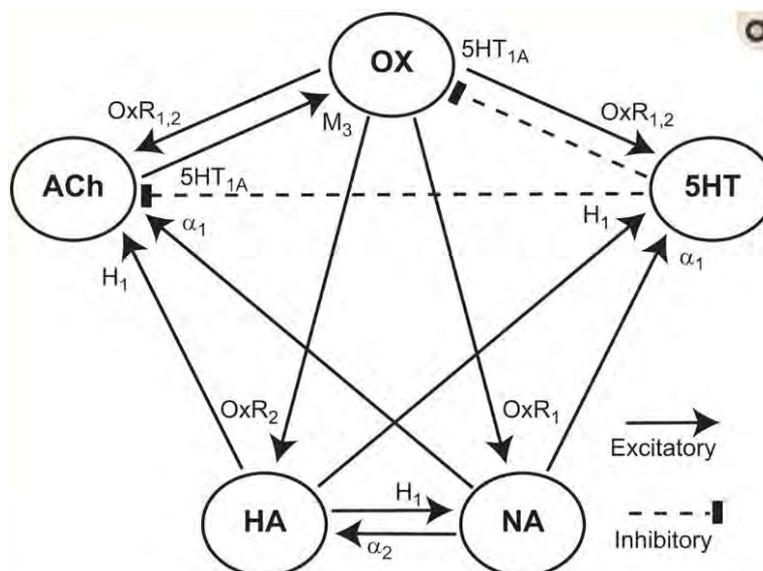


Figure 29 : Représentation des interactions entre les neuromédiateurs des systèmes de veille

CONTROL OF SLEEP AND WAKEFULNESS Ritchie E. Brown, Radhika Basheer, James T. McKenna, Robert E. Strecker, and Robert W. McCarley ; Physiol Rev. 2012 Jul; 92(3): 1087–1187.

Sur ce schéma sont représentées les principales interactions entre les NM/NH des systèmes de l'éveil, permettant d'illustrer la diversité des échanges, et de rendre compte de la complexité des relations entre les différents systèmes. La plupart des interactions sont des interactions excitatrices, la NA des neurones du LC permettant d'activer les neurones à l'histamine du TMN par les récepteurs alpha 2, ou encore les neurones à orexines de

l'hypothalamus latéral capable d'exciter les neurones histaminergiques ou adrénérgiques respectivement par les récepteurs OxR2 et OxR1. Les seules interactions inhibitrices sont les interactions entre les neurones sérotoninergiques de du raphé sur les neurones cholinergiques du prosencéphale basal et orexinergiques[43].

2. Systemes liés au sommeil

a. L'aire hypothalamique antérieure (VLPO), centre de l'endormissement et GABA

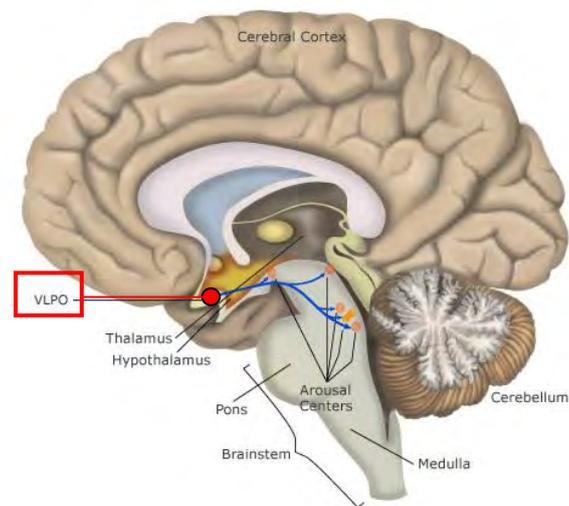


Figure 30 : Image représentant la localisation du VLPO au sein de l'encéphale

<https://sommeilmedicamenteux-sommeilnaturel.health.blog/les-mecanismes-neurologiques/>

Cette zone du cerveau est une partie très importante dans la régulation du sommeil. Des chats, dont la région préoptique a été détériorée, ont vu leur cycle veille/sommeil perturbé avec parfois une disparition totale du SOL[40] ainsi que SP. Il a été mis en évidence une décharge des neurones du VLPO, majoritairement GABAergiques, plus importante lors du SWS que lors du sommeil lent léger ou du SP[58] [59].

Les neurones du VLPO se projettent sur de nombreux systèmes d'éveils tels que les TMN, les noyaux du raphé dorsal et le LC. Les efférences du VLPO sont des neurones contenant du GABA ou de la galanine (qui est aussi un neuromédiateur inhibiteur)[40]. Les neurones GABAergiques du VLPO sont eux inhibés par la NA, l'Ach et la 5-HT[40].

Cette aire cérébrale participe à la régulation du cycle veille/sommeil, elle permet l'entrée dans le sommeil. Lors d'une l'expérience consistant à injecter un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine chez le chat (expérience citée dans la partie sur les noyaux du raphé), seul l'injection de précurseur de 5-HT dans le VLPO a permis de restaurer un sommeil chez l'animal[45]. Une lésions du VLPO entraine une perte de SP et de SOL[59].

Le GABA est une neurotransmetteur inhibiteur du SNC, présent aussi dans la FR et au niveau du cortex cérébral, il joue un rôle essentiel au sein du VLPO. Il se retrouve aussi présent dans les neurones du prosencéphale basal, dans le VTA ainsi que dans le striatum par l'intermédiaire des neurones spinaux.

b. Le Cortex cérébral

Il a été mis en évidence au niveau du cortex, la présence d'interneurones gabaergiques qui aurait un rôle dans la genèse du SOL. Ces neurones s'activent durant le sommeil, expriment l'Oxyde Nitrique Synthétase neuronale (nNOS) qui participerait à l'homéostasie du sommeil lent, ainsi qu'à la synchronisation des ondes cérébrales[60]. Ces neurones s'activent aussi pendant la période de récupération après une privation de sommeil , cette activation est en lien avec les ondes cérébrales du SOL[40].

Un groupe d'interneurones Gabaergiques du cortex cérébral expriment la cortistatine (CST), ce neuropeptide injecté en intraventriculaire chez des rats, conduit à une augmentation du taux de SWS. Une privation totale de sommeil tend à augmenter le taux d'ARN messagers de la CST, il y a donc une corrélation entre ce peptide et le sommeil

c. Le VLPO et la galanine

La galanine est un neuropeptide de 29 acides aminés, elle a d'abord été isolée de l'intestin de porc et entre dans différents système comme la reproduction[61] mais aussi dans la promotion du sommeil. Les neurones du VLPO ne sont pas seulement gabaergiques, mais une certaine partie sont des neurones galaninergiques[62], ces derniers se projettent dans de multiples régions du cerveau, comme le TMN, le PPT, le LC en plus de régions nécessaires à la thermorégulation. Il semblerait donc que ces noyaux aient une interaction avec les régions permettant la régulation du cycle veille/sommeil. Lors d'une photo-activation de ces neurones

galaninergiques du VLPO chez des souris, le temps de NREM a augmenté et inversement lors d'une photo-inhibition, tendant à confirmer l'hypothèse que ces neurones sont en lien avec la régulation des systèmes veille/sommeil.

B. L'Homéostasie du sommeil

1. L'adénosine, marqueur du sommeil

Le VLPO s'active après une accumulation d'adénosine et inhibe les centres de l'éveil. Plus la dette de sommeil est élevée plus le taux d'adénosine circulant est important, on parle de « pression de sommeil » sa concentration extracellulaire au sein du prosencéphale basal augmente lors de l'éveil et diminue lors du sommeil.. L'adénosine est un facteur permettant le SP mais permet d'augmenter le temps de sommeil en général suite à l'injection d'adénosine ou d'agoniste des récepteurs de l'adénosine[59]. Chez le rat, l'injection d'adénosine dans le cortex cérébral, ou d'un agoniste des récepteurs à l'adénosine, entraîne une augmentation du temps de sommeil[59]. La caféine, antagoniste des récepteurs à l'adénosine entraîne une perte de SP et de SOL[63]

Les récepteurs de l'adénosine sont au nombre de quatre et sont tous couplés à une protéine G, mais seul le récepteur A₁ couplé à G_i et A_{2A} couplé à G_s sont impliqués dans la régulation du sommeil[59].

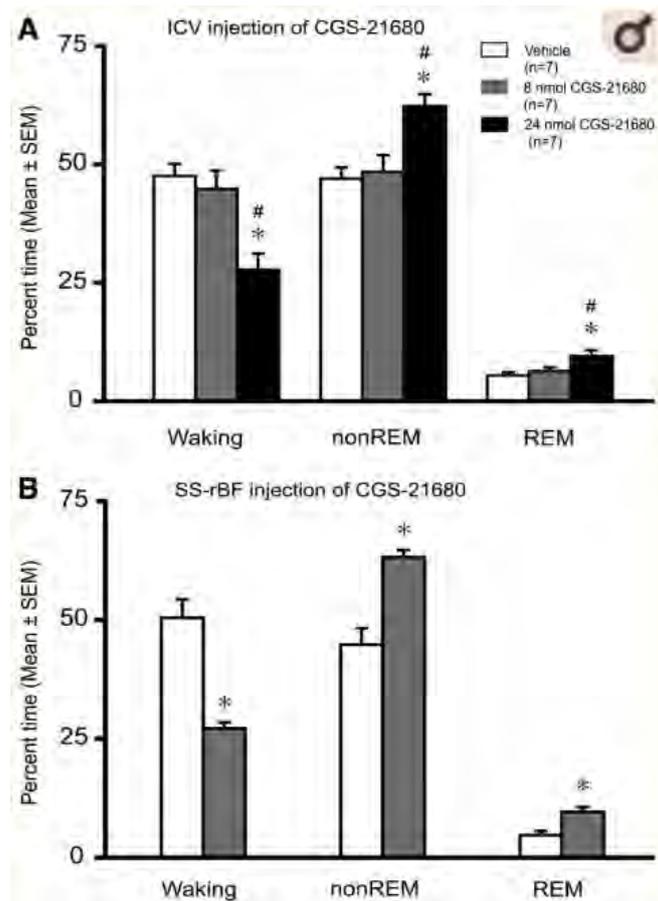


Figure 31 : Graphique représentant le pourcentage de temps passé en SP, SOL ou éveil en fonction de l’injection de CGS-21680 ou non

Kumar S, Rai S, Hsieh KC, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Adenosine A(2A) receptors regulate the activity of sleep regulatory GABAergic neurons in the preoptic hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(1):R31–R41. doi:10.1152/ajpregu.00402.2012

Lors d’une étude, il a été injecté chez des rats, un agoniste de l’adénosine (CGS-21680) dans les ventricules cérébraux (ICV) ou dans l’espace sous arachnoïdien au niveau du prosencéphale rostrale (SS-rBF). Dans les deux expériences, les rats ont eu un temps d’éveil diminué significativement par rapport au contrôle, pour une dose de 24nmol en ICV et dès 8nmol en SS-rBF. Ils ont aussi en parallèle subi une augmentation du REM et du SOL (ici non REM) et ce de manière significative par rapport aux contrôles, ce pour des injections de 24nmol de CGS-21680 en ICV ou dès 8nmol en SS-rBF.

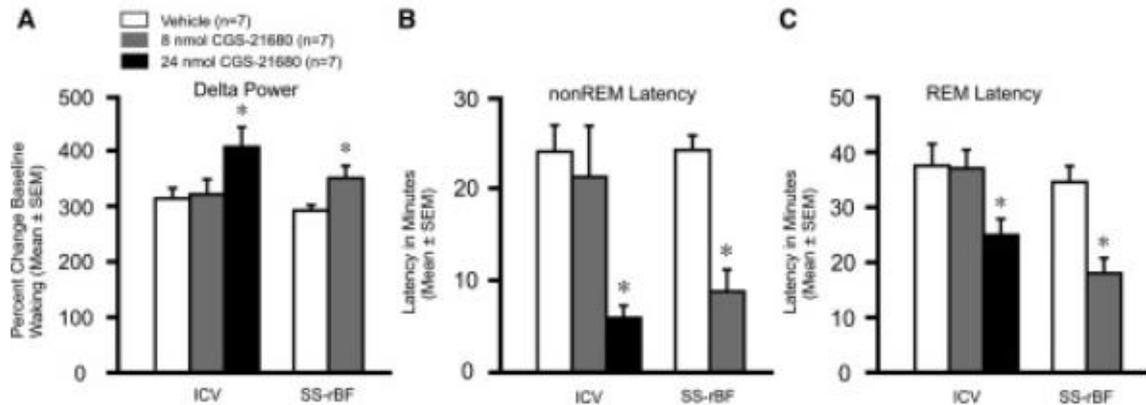


Figure 32 : Graphique représentant le temps de latence du SOL et du SP ainsi que le pourcentage d'onde delta en fonction de l'injection ou non de CGS-21680

Kumar S, Rai S, Hsieh KC, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Adenosine A(2A) receptors regulate the activity of sleep regulatory GABAergic neurons in the preoptic hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(1):R31–R41. doi:10.1152/ajpregu.00402.2012

L'injection d'agoniste des récepteurs à l'adénosine conduit aussi à la diminution de la latence du SOL et du SP et ce de manière significative pour une dose de 24nmol pour l'injection en ICV et de 8nmol pour l'injection en SS-rBF. Quant au contraire, ces injections tendent à augmenter le pourcentage d'onde delta chez les rats. Ces ondes sont les ondes qui peuvent être retrouvées dans le SOL mais surtout lors du SP[59].

A contrario, l'injection d'antagoniste des récepteurs à l'adénosine aux mêmes localisations cérébrales entraîne une diminution du SOL et du SP.

Il semblerait que les récepteurs à l'adénosine du VLPO permettent de moduler l'expression des récepteurs au GABA. En effet lors de l'injection d'agonistes de récepteurs à l'adénosine dans le VLPO, il a été observé une augmentation significative du nombre de neurones GABAergiques de ces zones. Contrairement à lors de l'injection d'inhibiteurs des récepteurs de l'adénosine dans le VLPO, où il s'en est suivi une diminution de la quantité de ces neurones de manière significative[59].

2. Les prostaglandines (PG)

Les PG sont des molécules dérivées de l'acide arachidonique connues pour agir dans différents systèmes, comme les réactions inflammatoires, la vasodilatation ou encore la douleur. De plus, les prostaglandines ont aussi un rôle dans la régulation du sommeil et semblent être impliquées dans l'homéostasie du sommeil, puisqu'elles permettent aussi sa régulation. En effet l'injection de PGD₂, au niveau de la zone subarachnoïdienne du prosencéphale basal des rats, conduit à une augmentation du SWS[64]. Cependant lors de l'expérience après injection d'un inhibiteur des récepteurs A_{2a}, cette augmentation du SWS s'est estompée, même avec la présence de PGD₂. Il semble donc que les deux aient un lien dans la régulation du sommeil[63], [64]. La PGD₂ seraient présent dans une cascade de signalisation impliquant le récepteur A_{2a}[64].

3. La MCH.

Il s'agit d'un peptide ayant un impact sur l'homéostasie du sommeil. En effet une injection de MCH dans différentes zones du SNC entraînent une augmentation du temps de sommeil (REM ou NREM) [65]. Plus précisément, une injection dans le noyau dorsal du raphé augmente le REM tandis qu'une injection dans le VLPO augmente le NREM. A contrario l'injection d'un antagoniste de la MCH en systémique diminue le sommeil et augmente la veille.

Les neurones à MCH sont localisés dans la partie postéro-latérale de l'hypothalamus, très proches des neurones à hypocrétines (activateur de veille) et se projettent dans de nombreuses structures identiques. Les deux joueraient donc un rôle d'antagonistes dans la régulation du cycle veille/sommeil. [65]

4. Les gènes impliqués

Au niveau moléculaire, plusieurs gènes viennent réguler ces horloges et créer ce rythme circadien. Les phénomènes sont complexes avec différents rétrocontrôles positifs et négatifs qui aboutiront à la régulation de la transcription et de la traduction. Ces phénomènes peuvent être résumés par l'action des protéines CLOCK et BMAL1 qui vont permettre la transcription des gènes en se dimérisant et se fixant sur les gènes *Cry*, *Per*, *Rev-erba*. Les gènes

clk et *bmal1* sont des gènes dont la transcription est dépendante de la lumière. Les protéines PER2 et CRY vont s'associer afin de stimuler la transcription des gènes *Clk* et *Bmal1*[2]. C'est ce cycle qui dure environ 24h et qui sert d'horloge interne aux Hommes. Ces différentes protéines vont venir activer ou désactiver différentes voies de signalisation qui vont conduire à la régulation du cycle veille/sommeil.

C. Les Horloges biologiques

1. Noyau supraschiamatique (NSC)

Les NSC ont le rôle d'horloge interne et permettent de gérer l'alternance veille/sommeil. Dans les NSC la transcription des gènes *Per1* et *Per2* peut avoir lieu suite à une exposition de lumière la nuit. Ces gènes sont essentiels à la régulation de la veille et du sommeil et sont la cible de régulateur dit photique (la lumière) ou non photique (différents de la lumière, tels les neuromédiateurs)[66]. Cependant, bien qu'ils aient un rôle extrêmement important dans la rythmicité de l'expression des gènes, les NSC n'ont pas le monopole et il existe des tissus exprimant des gènes de l'horloge même en périphérique, voire dans des tissus non neuronaux.

2. Rythme circadien

Chez l'homme le rythme de vie est basé sur un cycle circadien, signifiant que l'organisme est basé sur une périodicité de 24h. Sans stimulation par les synchroniseurs externes comme la lumière, les rythmes sociaux ou l'activité physique. L'horloge interne fonctionne en « libre cours » est plutôt sur une base de 26h[2]

a. Cortisol

Le cortisol est une hormone sécrétée par les glandes surrénales et répond à la stimulation de l'ACTH elle-même sécrétée par l'antéhypophyse. L'ACTH est quant à elle stimulée par la sécrétion de CRH au niveau de l'hypothalamus. Cette hormone est sécrétée à la suite d'un stress dans la journée mais suit aussi un rythme circadien. Un pic de cortisol est mesuré tôt le matin, aux alentours de 7h puis sa concentration diminue dans la journée jusqu'à être la plus basse vers minuit. Il a été montré une innervation directe des neurones à CRH par les NSC[67].

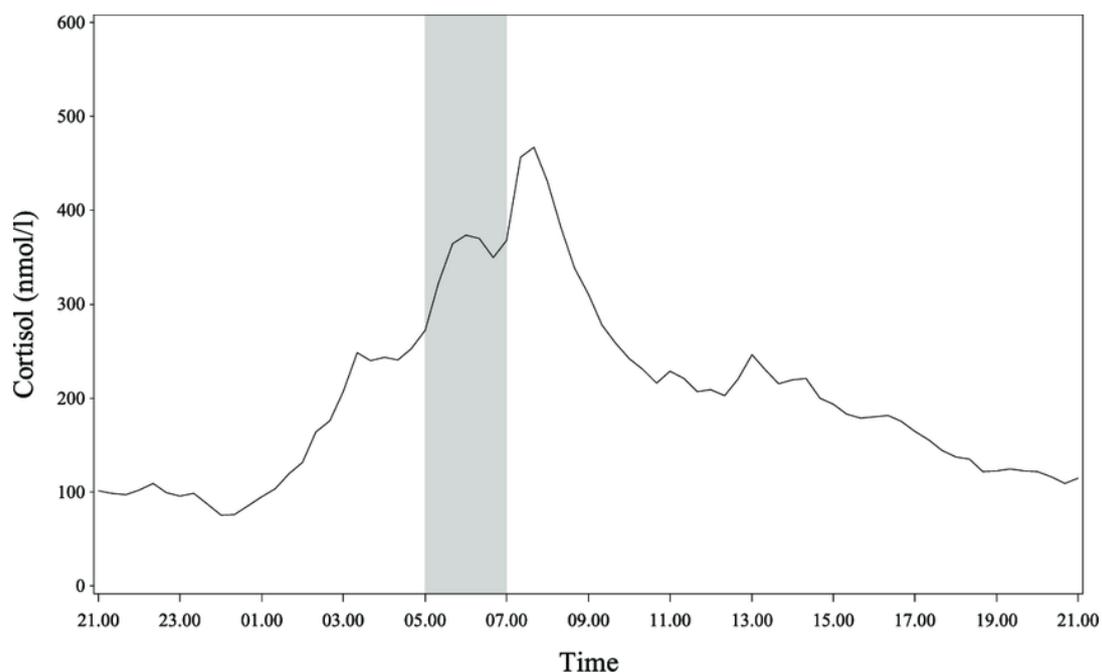


Figure 33 : Graphique représentant la concentration sanguine de cortisol (en nmol/L) en fonction de l'heure de la journée, ici chez des femmes

https://www.researchgate.net/figure/24-hour-plasma-cortisol-curve-for-the-study-population-The-women-went-to-bed_fig1_325788166

Il existe des récepteurs aux minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes au niveau du SNC, en particulier dans l'amygdale et hippocampe. Durant la première partie de la nuit le cortisol active les MR, puis plus tard les GR, il a un impact sur les phases du sommeil en modulant la sécrétion de CRH. Au niveau de l'hippocampe, la liaison cortisol/MR de l'hippocampe entraîne une inhibition des neurones à CRH du PVN alors que sur les GR de l'amygdale, elle, conduit à une stimulation de ces neurones. Lors de l'endormissement, l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien est basse et elle coïncide avec des phases de sommeil lent alors que l'augmentation de son activité en fin de sommeil correspond à l'augmentation de fréquence des ondes cérébrales lors d'un sommeil plus superficiel ou proche de l'éveil[67].

Lors d'un stress chronique la quantité de cortisol est plus élevée et cela a un effet délétère sur le sommeil, avec pour conséquence une diminution du sommeil profond et une augmentation des réveils nocturnes, pouvant à terme engendrer une anxiété voire une dépression[67].

b. Mélatonine

La mélatonine est une neuro hormone produite au niveau de la glande pinéale qui favorise le sommeil. Elle est dérivée de la sérotonine elle-même venant du tryptophane. La mélatonine viendrait plus particulièrement dans les NSC, où sont localisés les récepteurs à la mélatonine 1 (MT1). Les récepteurs à la mélatonine 2 (MT2) existent mais sont plutôt retrouvés au niveau du cervelet et de l'hippocampe. Il a été observé que les NSC ont des projections vers le VLPO qui, comme vu précédemment, permet le sommeil [68, p. melato]. Lors de la stimulation de ces projections par l'interaction MT1/mélatonine, cela conduit à un signal de sommeil.

La mélatonine répond à un rythme de synthèse circadien, sous la grande influence de la lumière. En effet, la baisse de lumière dans l'environnement entraîne une diminution de stimulation NSC. Les neurones du NSC se projettent par des efférences inhibitrices sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et viennent l'inhiber lors d'une stimulation lumineuse[42]. Les neurones sympathiques préganglionnaires reliés au noyau paraventriculaire captent cette diminution d'activation et leurs axones se projetant sur la glande pinéale, viennent lui envoyer un signal de diminution de synthèse. Inversement, lorsque la lumière diminue, l'inhibition du NSC sur le noyau paraventriculaire est moins forte et la synthèse de mélatonine augmente[42].

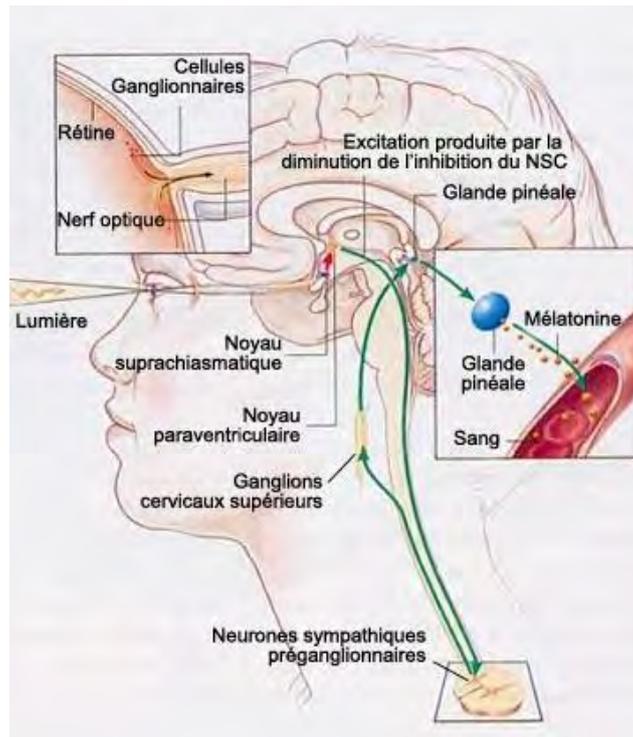


Figure 34 : Schéma représentant les étapes conduisant à la synthèse de mélatonine

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_cr/a_11_cr_hor/a_11_cr_hor.html

c. Thermorégulation et Growth-Hormone-Releasing Hormone (GHRH)

Bien qu'ayant un impact moindre sur le rythme circadien, ils en restent cependant dépendants, il s'agit de la thermorégulation et de la sécrétion de GHRH.

La thermorégulation corporelle suit elle aussi un rythme circadien, la température tend à diminuer lors du coucher et à augmenter lors du lever. Les températures corporelles les plus hautes sont relevées aux alentours de 17h et les minima vers 3h. L'écart de température sur une journée est d'environ 1°C. Si un individu est privé de sommeil la température minimale augmente de manière significative par rapport à une personne qui a dormi mais conserve son aspect cyclique dans la journée[69].

La GHRH est l'hormone permettant la sécrétion de l'hormone de croissance (GH), elle est sécrétée par des pulses ultradiens mais suit aussi un rythme circadien avec une augmentation des pulses chaque nuit et ce pendant le sommeil profond[70].

Il y a un pic de sécrétion se situant aux alentours de minuits mais avec l'âge les pics de concentration sont de moins en moins élevés. Bien que le SWS diminue avec l'âge l'administration de GH ne semble pas augmenter ce temps de sommeil, cela montrerait que la diminution de GH n'est pas responsable de la diminution du SWS, alors que la diminution du SWS semble bien impacter la sécrétion de GH[71].

D. Les ondes cérébrales

Les ondes cérébrales sont repérables sur un EEG en fonction des différents tracés, elles rendent compte de l'activité cérébrale. Il existe des variations entre l'état de veille et le sommeil mais aussi à l'intérieur du sommeil lui-même en fonction du stade observé.

a. Ondes β (12 à 30 Hz) et γ (30-120Hz) :

Les ondes β et γ sont des ondes de faibles amplitudes, elles sont retrouvées lors de l'éveil et sont aussi visibles lors du SP en particulier pour les ondes gamma qui sont présentes en même temps que les ondes thêta à ce stade[43]. Elles ont une fréquence variant de 12 à 30 voire 40 Hz pour les ondes β et de 30 à 120 Hz pour les ondes γ . Les ondes beta seraient des ondes gamma plus faibles ou des ondes avec leur propre rythme et propriétés, mais ce n'est pas encore bien défini[43]. Les ondes gamma sont générées par un réseau de neurones corticaux GABAergiques modulant l'activité des neurones glutamatergiques pyramidaux[43]. De plus les ondes gamma sont modulées par l'activation de la formation réticulée[43]. Les ondes beta semblent elles aussi provenir de ce même mécanisme, ce qui pourrait appuyer que ce sont des ondes dérivées des ondes gamma. Il est cependant suggéré que les ondes beta serait plus efficace dans la synchronisation entre deux zones du cerveau éloignées[43].

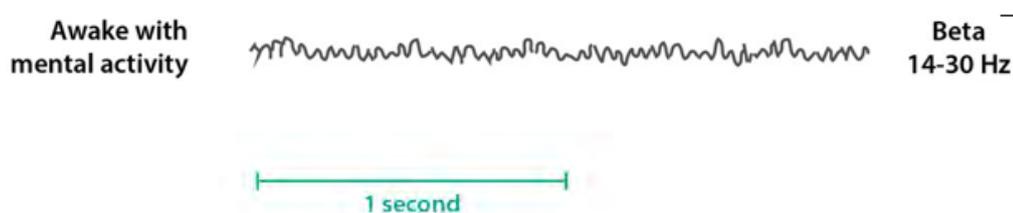


Figure 35 : Représentation des ondes beta

<https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>

b. Ondes α (8 - 13 Hz) :

Ces ondes apparaissent quand la personne est au repos, dès lors que les yeux se ferment. Elles disparaissent à l'ouverture des yeux. Elles peuvent donc être visibles à chaque clignement des yeux sur l'EEG. Les plus connus sont le rythme alpha occipital qui apparaît donc lorsque les yeux se ferment et le rythme rolandique mu qui apparaît au niveau du cortex somatosensoriel en absence de mouvement[43]. Il se pourrait que ces rythmes soient en lien avec la réflexion puisqu'ils sont renforcés lors de tâches de calcul mental. La génération des rythmes alpha est sous-tendue par des mécanismes thalamocorticaux avec une contribution du tronc cérébral par sa richesse en Ach[43], de plus la transmission du signal se ferait par des jonctions communicantes ou « gap junctions »[72].

Le rythme alpha serait lié à l'activation des récepteurs muscariniques et glutamatergiques, lors du passage de la veille au SOL, la formation réticulée riche en Ach diminue son activité et pourrait expliquer la diminution du rythme alpha (de repos) et la transition vers le rythme thêta (de sommeil)[43]

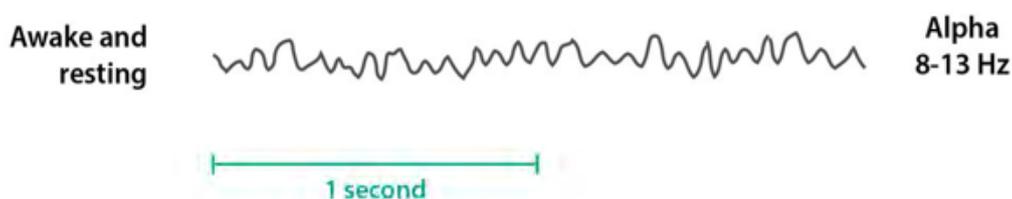


Figure 36 : Représentation des Ondes alpha

<https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>

c. Ondes θ (4-8Hz)

Les ondes θ sont observables lors du SP, lors de mouvement fait pendant l'éveil chez le rat et durant les tâches demandant de l'attention, il a un rôle dans la mémoire[43],[73],[74] ce rôle sera développé dans le chapitre III.B.2. Son activité est moins régulière que les autres rythmes générés par l'hypothalamus, ce qui laisserait penser qu'il y a une autre structure

impliquée, il s'agirait du septum médian. Si les fibres de ce dernier sont endommagés il en résulte une perte de rythme thêta, ces fibres relient le septum médian à la région CA3 de l'hypothalamus[75]. D'autres structures entres en jeu dans la régulation de ce rythme comme le pont cérébral[43]. Il est à noter que le rythme thêta hippocampale peut être différent du rythme thêta enregistré au niveau du cortex frontal.

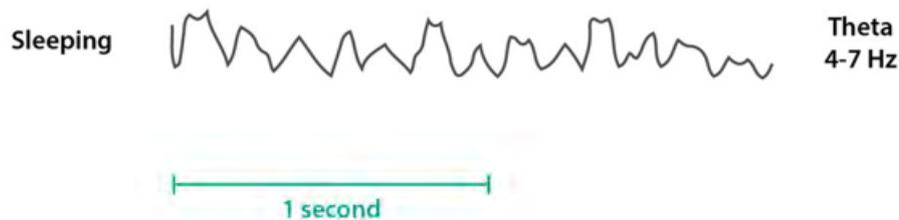


Figure 37 : Représentation des Ondes Thêta

<https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>

d. Ondes δ (1-4 Hz)

Lors du SOL, l'activité cérébrale majoritaire est l'activité basse fréquence comprise entre 0,5 et 4Hz, les ondes delta représentent une partie de cette activité cérébrale, plus précisément de 1 à 4Hz[4]. Elles sont donc visibles lors du SOL. Il semblerait que l'injection d'adénosine au niveau du prosencéphale basal conduise au sommeil et à l'apparition de ces ondes[43]. La genèse de ce rythme dépendrait de neurones thalamocorticaux interagissant avec des neurones intra corticaux[76].

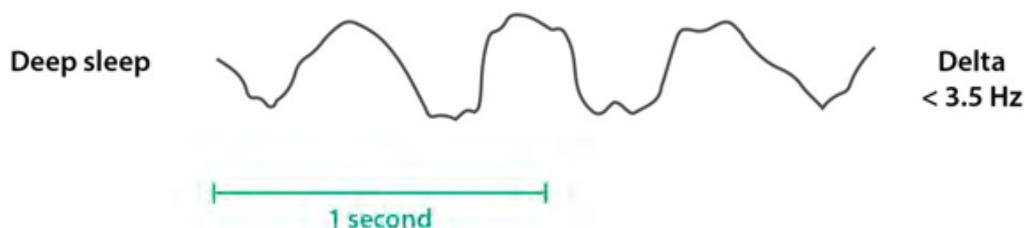


Figure 38 : Représentation des Ondes Delta

<https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>

e. Sharp Waves-Ripple

Les « Sharp Waves Ripple » (SWR) ou ondes et ondulation nettes sont des ondes cérébrales présentes au niveau de l'hippocampe générées dans la partie CA3, par des pulses de potentiels d'action des cellules pyramidales. Plus précisément, l'inhibition GABAergique et l'activation glutamatergique de certains neurones hippocampiques sont nécessaires pour la création de ses SWR[77],[4]. Elles correspondent à des ondes pouvant aller jusqu'à 300Hz[78]. Ces ondes sont visibles lors du SWS mais aussi dans des situations de repos. Les SWR permettent de faciliter la génération des LTP et inversement, la génération de LTP in vitro permet l'apparition de SWR. Il semble donc que les deux soient liés, permettant ainsi à terme, la création de souvenirs[4]. Ce lien est renforcé par le fait que lors du SWS, les SWR apparaissent d'autant plus en post apprentissage. Nakashiba, par approche génétique, a réussi à bloquer les transmission de la zone CA3 conduisant en une réduction des SWR et à des difficultés de rappel dans le cadre d'un conditionnement contextuel chez le rat[79].

E. Les Phases du sommeil

1. Le sommeil Lent (4 stades) :

a. Le sommeil lent léger/ stade 1 :

Le sommeil lent léger (stade 1) est un stade du SOL, cette phase est caractérisée par la disparition des ondes α et l'apparition des ondes θ , c'est la phase d'endormissement. Lors de cette phase de sommeil à la frontière de l'éveil et de l'endormissement plusieurs phénomènes peuvent avoir lieu. D'abord les hallucinations hypnagogiques peuvent être présentes. Elles correspondent à des hallucinations sensorielles, aussi bien auditives que visuelles[80]. Hypnagogie signifie « commencer le sommeil » et durant cette phase, l'accès au sens est possible mais diminué, en comparaison avec d'autres phases du sommeil profond où l'accès au sens est très difficile.

Ensuite c'est le stade de la paralysie du sommeil[80], les personnes souffrant de ce phénomène ne peuvent pas bouger comme bloquer dans leur sommeil mais sont conscients, ils peuvent ressentir une oppression physique, ainsi que de l'angoisse.

b. Sommeil lent léger/stade 2

Ce stade du sommeil est caractérisé par les fuseaux de sommeil ou « spindles » ainsi que les complexes K, qui sont des ondes biphasiques. Ces dernières sont suivies d'une réapparition du rythme α et peuvent être considérées comme un réveil n'ayant pas abouti. Il semblerait que les fuseaux de sommeil jouent un rôle dans la mémoire. Plusieurs études ont pu mettre en avant une augmentation de leur fréquence lors du sommeil en post apprentissage. Ce phénomène est visible après stimulation de la mémoire déclarative (par apprentissage de paires de mots)[4], [81], [82]. Comparativement, dans une autre étude, les sujets ayant présentés une augmentation des fuseaux lors de leur nuit suivant l'apprentissage de paires de mots, ont eu de meilleurs résultats lors du rappel suivant. Il semblerait qu'ils aient aussi un lien avec la mémoire procédurale car en augmentant le nombre de fuseaux par courant transcrânien, il a pu être observé une amélioration de la consolidation de la mémoire procédurale[83]. Ces fuseaux ont pour origine l'interaction des neurones GABAergiques du noyau réticulaire thalamique et des projections glutamatergiques thalamo-corticales.

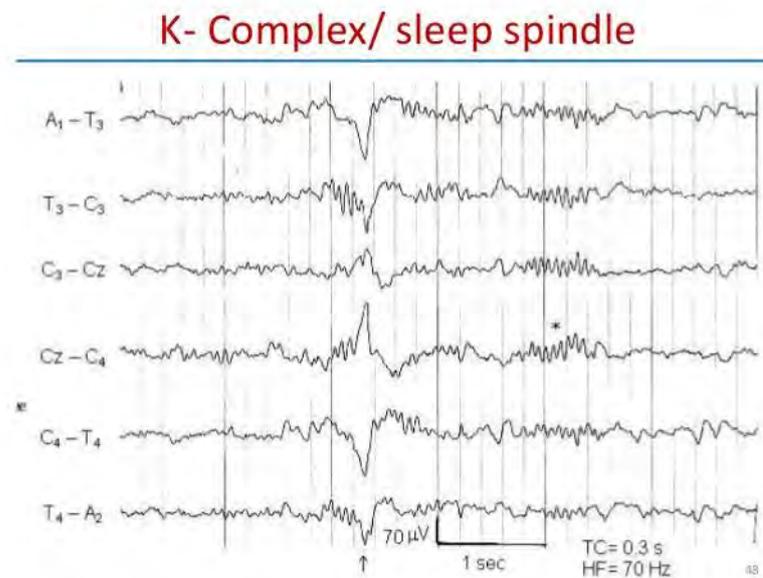


Figure 39 : EEG montrant les complexe K et les *spindles*

<https://www.slideshare.net/kkapil85/eeg-in-neurology-and-psychiatry>

c. Le sommeil lent profond (stade 3-4) ou Slow Waves Sleep (SWS)

Lors de cette phase les ondes δ apparaissent, elles sont de plus en plus lentes et amples, ce qui différencie les stades 3 et 4. Au niveau physiologique, lors de cette phase, la respiration se fait de plus en plus lente et régulière, les mouvements des yeux quant à eux se font rares.

d. Mécanismes du SOL

Le SOL dépend principalement de deux structures, les noyaux du raphé et la région pré optique de l'aire hypothalamique antérieur (VLPO) [3].

L'entrée dans le SOL serait liée à une sécrétion de sérotonine des noyaux du raphé [3].

Ces neurones sérotoninergiques se projettent dans le VLPO et l'activent, ces phénomènes permettent d'expliquer en partie l'entrée dans le SOL.

Cependant cette simple activation ne suffit pas, en plus, des projections du VLPO viennent inhiber des structures activatrices de l'éveil corticale telle l'aire hypothalamique postérieure (qui est le début d'une voie histaminergique) et la formation réticulaire mésencéphalique. Ces projections du VLPO sont des neurones Gabaergiques.

e. Fonctions du SOL

Le SOL joue plusieurs rôles dans différentes fonctions dont celle de mémorisation (ce rôle sera abordé plus en détail dans le chapitre III), maintien de l'attention, ainsi que la sécrétion de l'hormone de croissance.

Il aurait aussi un rôle dans la régulation de la glycémie[84].

2. Le Sommeil Paradoxal

Le sommeil paradoxal, tire son nom de l'activité de l'organisme lors de cette phase, bien que le sommeil paradoxal soit considéré comme le sommeil le plus profond (les stimulus pouvant entrainer le réveil doivent être beaucoup plus fort), l'activité cérébrale est quant à elle augmentée. Les yeux bougent de manière rapide, ce sont les « Rapid Eyes Movements » (REM). Lors de cette phase de sommeil, le tonus musculaire est très diminué mais l'activité

cardiaque augmente, et la respiration est plus irrégulière. C'est pendant le sommeil paradoxal que les rêves ont lieu. Si une personne est réveillée durant cette phase elle se souviendra plutôt bien de son rêve.

a. Mécanismes du SP

De manière similaire au SOL, le SP est régi par différentes structures qui sont localisées au niveau de la partie antéro dorsale du pont

Le LC est responsable de l'activation corticale et déclenche la désynchronisation de l'activité électrique corticale. Tandis que le PPT et le nDLT permettent l'entrée dans le SP et l'inhibition motrice, le PL α lui aurait un rôle associé à cette inhibition des voies motrices par la libération de glycine [85]. Cette inhibition motrice est en quelque sorte une « sécurité », elle permet à l'individu en train de rêver de ne pas réaliser ces mouvements réellement. Si ce système ne fonctionne pas, l'individu ne souffre pas de somnambulisme qui est plutôt un défaut au niveau du SOL mais de troubles du comportement du sommeil paradoxal, les individus vont véritablement vivre leur rêve de manière réelle sans inhibition de leur mouvement. L'atonie musculaire présente lors du SP est dû en partie à la stimulation cholinergique du Peri-LC α et entraîne une augmentation de la libération de glycine et de GABA[86]. D'ailleurs le Péri-LC α semble jouer un rôle dans la genèse du SP car lors de l'injection de carbachol à l'intérieur de celui-ci il en résulte une apparition du SP avec une diminution de son temps de latence.

Le Système permissif empêche le SP d'avoir lieu lors de l'éveil [87], ce dernier sera inhibé par le VLPO pour permettre l'entrée dans le SP. Les neurones SP-OFF font partie du système permissif, ils bloquent le SP tant qu'ils sont actifs mais dès leur inhibition le SP peut commencer. Au contraire, des neurones cholinergiques sont dits SP-On car actifs durant le SP, ils appartiennent eux, au système exécutif.

Une hypothèse quant à la promotion du SP par le VLPO serait liée aux effets inhibiteurs des neurones histaminergiques du TMN[58].

b. Fonctions du SP

Il y a beaucoup d'hypothèses sur le rôle du SP, tout d'abord il jouerait un rôle dans la maturation corticale au cours des premières années de vie [88]. Il aurait aussi un rôle dans la mémoire et l'apprentissage, ce point sera abordé dans la chapitre III.B. C'est lors de cette phase de sommeil que la synthèse de MCH a lieu. Pour rappel, cette hormone participe à la régulation l'homéostasie du sommeil [89].

F. Balance Veille/Sommeil

Le cycle veille/sommeil est régi par différents mécanismes qui peuvent être résumés sur ce schéma. Les structures permettant le sommeil sont inhibées par le système et les neurotransmetteurs dirigeant la veille. Dans la journée, le système de l'éveil va synthétiser de la sérotonine (par les noyaux du raphé pour rappel). Cette dernière va se retrouver au niveau du VLPO comme vu précédemment et va engendrer une inhibition de la veille.

L'environnement influe l'éveil par des stimuli externes alors que l'organisme, par des stimuli internes module aussi l'éveil.

Il existe aussi un lien entre le SP et le SOL qui ne peuvent avoir lieu en même temps, lorsqu'un type de sommeil se déroule, l'autre est inhibé.

Le passage de la veille au sommeil est donc sous-tendu par de nombreux NM à l'intérieur de différentes structures cérébrales (du tronc cérébral et de l'hypothalamus en particulier). Pour permettre d'expliquer ces interactions le flip-flop modèle a été décrit. Le VLPO se projette sur les neurones permettant l'éveil au niveau du TMN, du LC et des noyaux du raphé dorsal (NRD). Les neurones gabaergiques et galaninergiques inhibent ces structures quand la sérotonine et la NA inhibent elles, les neurones du VLPO. L'histamine excite des interneurons inhibiteurs au niveau du VLPO et induit donc une inhibition des projections du VLPO, le TMN peut donc aussi inhiber en retour le VLPO par l'histamine, ce sont ces interactions inhibitrices mutuelles qui sont à la base du flip/flop modèle[43]. Si le groupe TMN/NRD et LC s'activent, cela conduit à l'inhibition du VLPO conduisant à la veille et inversement, si le VLPO s'active alors le trio TMN/NRD/LC est inhibé et permet le sommeil. Les orexines viendraient s'ajouter à ce modèle afin de le stabiliser par leur action activatrice des systèmes d'éveil, c'est ce qui a été mis en

évidence chez des souris KO pour les orexines, l'éveil, le SP et le SOL étaient plus fragmentées que les souris sauvages[90]. Néanmoins ce modèle comporte quelques limites, d'abord il ne rend pas compte du changement d'activation des noyaux impliqués. De plus, le mécanisme permettant de passer d'un état de veille au SOL n'est pas encore totalement élucidé, bien que les facteurs permettant l'homéostasie du sommeil aient sûrement un rôle prépondérant[43].

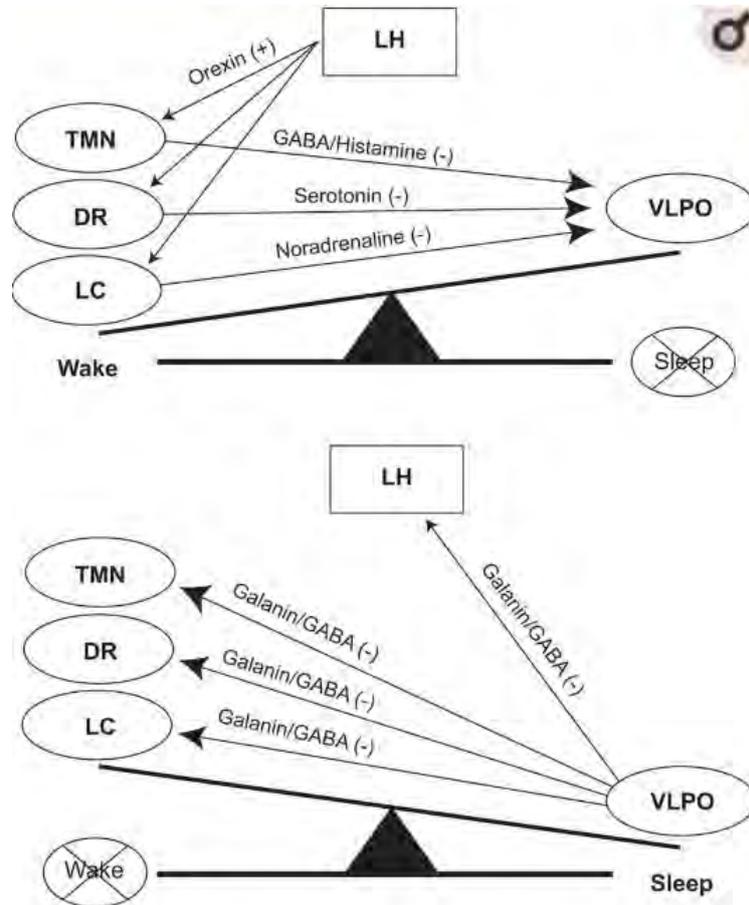


Figure 40 : Le modèle « flip/flop »

Brown, Ritchie E et al. "Control of sleep and wakefulness." *Physiological reviews* vol. 92,3 (2012): 1087-187. doi:10.1152/physrev.00032.2011

1. Les oscillateurs

a. Oscillateur fort

C'est le rythme dit « biologique » qui impacte les sécrétions hormonales et la régulation de la température. Ce rythme est peu influencé par les synchroniseurs extérieurs[91].

b. Oscillateur faible.

L'oscillateur dit « faible » est celui très dépendant des synchroniseurs externes, il impacte le sommeil ainsi que la sécrétion de prolactine. Lors d'un voyage à l'étranger, l'individu arrivera rapidement à prendre un rythme veille (diurne) et sommeil (nocturne) ; grâce à l'oscillateur faible. Cependant sa thermogénèse ainsi que la sécrétion de cortisol seront encore calées sur le rythme biologique pendant quelques jours voire semaines[91].

2. Synchroniseurs externes

a. Lumière

La lumière est un synchroniseur externe très important, elle permet l'inhibition de la sécrétion de mélatonine et sa sécrétion lors qu'elle disparaît. Certaines lumières sont plus efficaces que d'autres, et la lumière bleue (~480nm) serait plus efficace qu'une lumière blanche. C'est pour cette raison que la lumière des écrans n'est pas bonne pour le sommeil car elle vient inhiber la production de mélatonine[92] et donc s'opposer au sommeil.

b. Le Rythme de vie

Le rythme de vie permet aussi de synchroniser l'organisme, dans une moindre mesure vis-à-vis de la lumière mais il y a un quand même un impact. Le fait de se lever et de prendre des repas régulièrement à la même heure contribue à réguler l'horloge interne.

c. Activité Physique

L'activité physique est un bon synchroniseur externe et il a été prouvé qu'une activité physique modérée pendant deux heures et demi auraient la même efficacité qu'une exposition à la lumière de haute intensité pendant trois heures[93]. Il serait intéressant d'utiliser l'activité physique lors de décalage de phase ou de décalage horaire.

Il a été mis en évidence que l'activité physique dans l'obscurité permettrait de décaler la sécrétion de mélatonine[93]

L'activité physique a cependant une activité contraire sur le sommeil, elle augmente la température corporelle, les battements cardiaques et donc s'oppose au sommeil dans un

premier temps. Il est donc important de ne pas faire d'activité physique environ 3h avant d'aller se coucher.

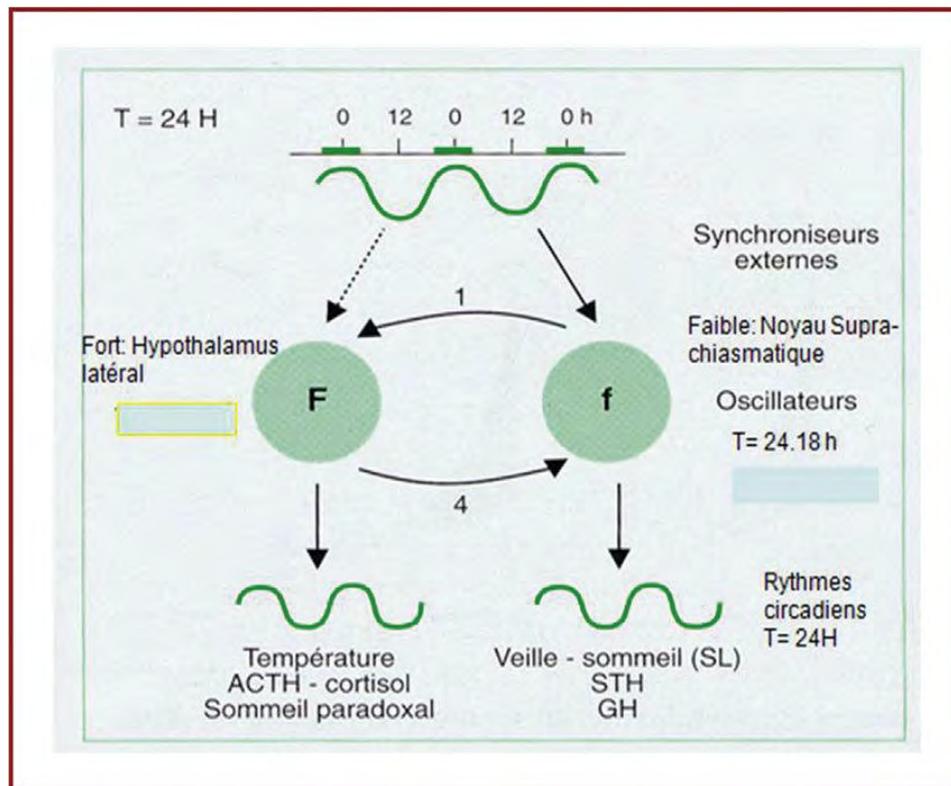


Figure 41 : Représentation des interactions entre l'oscillateur fort/faible et le sommeil

https://www.researchgate.net/figure/Le-modele-de-regulation-circadien-du-sommeil-a-deux-oscillateurs_fig2_259245221

G. Les différents types d'insomnies

D'après l'INPES, en 2010 près de 20% de la population féminine et 12% de la population masculine souffrait d'insomnie chronique[94]. On peut classer les insomnies dans différentes catégories :

- Insomnie Chronique primaire : On peut citer l'insomnie psychophysiologique primaire qui est l'insomnie la plus représentée dans cette catégorie. L'individu a des difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil, tandis qu'il présente un hyperéveil cognitif et émotionnel[94].

- Insomnie Chronique secondaire : elle est la cause d'un trouble primaire comme, une pathologie psychologique, une pathologie du sommeil, une maladie chronique pouvant entraver le sommeil ou encore la prise d'une substance
- Insomnie transitoire : cette insomnie est occasionnelle et due à l'environnement
- Insomnie paradoxale : liée à la mauvaise perception du sommeil réel, l'individu dors bien mais à la sensation de pas bien dormir ou pas suffisamment.
- Insomnie multifactorielle : liée à différentes causes

Pour permettre une première approche il a été imaginé un questionnaire l'Index de qualité de sommeil de Pittsburg (PSQI). Le PSQI (*annexe page 164*) est un questionnaire qui permet d'apprécier la qualité du sommeil, il est rapide à remplir et donne lieu à une note de 0 à 21, 0 correspondant à aucune difficulté lors du sommeil ou de l'endormissement et 21 correspondant à des difficultés majeures.

III. Liens entre la mémoire et le sommeil

Il est maintenant admis que le sommeil a un impact direct sur la mémoire, mais le sommeil étant découpé en plusieurs stades et la mémoire n'étant pas unique, les liens entre les deux sont complexes et multiples. Quels sont donc les liens qui unissent les différentes mémoires aux stades du sommeil ?

A. Impact du sommeil sur la mémoire

1. Impact du sommeil sur la mémoire déclarative

D'un point de vue général, le sommeil impacte la mémoire, cela a pu être mis en évidence par plusieurs études. Par exemple une équipe s'est intéressée à l'activité hippocampale qui permet de rendre compte de l'apprentissage d'une nouvelle information, et son rapport au sommeil[95]. Cette activité est mesurée lors d'un rappel d'un test de mémoire déclarative (ici un rappel de paires de mots) après manipulation des conditions de sommeil. L'activité hippocampale a été mise en évidence par le Blood-Oxygen-Level Signal (BOLD signal), ce dernier permet d'apprécier les changements d'apport en oxygène en fonction de l'activité cérébrale.

Leur étude consistait à s'intéresser à la possibilité que le sommeil puisse aider à ancrer les informations dans la MLT. Ils ont donc étudié les zones cérébrales pouvant s'activer lors de l'apprentissage et lors du rappel de l'information.

Pour cela les sujets devaient apprendre 90 paires de mots de même champs sémantique et devaient essayer de les associés dans leur esprit au sein d'une même image. Une partie du groupe a dû passer un test de rappel indicé le soir même puis l'ont repassé après deux nuits de sommeil. L'autre groupe est testé une première fois après une absence de sommeil de 24h, puis une seconde fois après une nuit de sommeil. L'équipe de chercheurs n'investigue pas le nombre de mots rappelés mais bien l'activité hippocampale en fonction du sommeil, les mots ne servent ici que de support afin d'observer la formation de la mémoire déclarative.

Il a tout d'abord été montré une similarité d'activation de régions cérébrales lors de l'apprentissage et du rappel, notamment au niveau cortex occipital. Pour ce qui est de

l'activité hippocampale, aucune différence n'a été détectée lors du rappel immédiat entre un groupe et l'autre. Cependant l'activité de l'hippocampe droit est significativement supérieure dans le groupe ayant pu dormir deux nuits que dans l'autre groupe. Ils ont aussi pu observer que lors du rappel, le 2^e jour après le sommeil, le CPF ainsi que le précunéus possédaient eux aussi une activité augmentée tout comme l'hippocampe. Cette interaction n'apparaît pas chez les patients privés de sommeil.

Un rappel a été refait après 6 mois, il a été mis en évidence que lors du rappel, le CPF était activé alors que l'hippocampe l'était beaucoup moins, lors du rappel de souvenirs, c'est le CPF qui entre en jeu. L'activité du CPF était significativement supérieure dans le groupe qui a pu dormir par rapport au groupe privé de sommeil. Avec ces observations, il est très probable que le sommeil joue un rôle dans le transfert des informations déclaratives de la MCT vers la MLT, par facilitation de l'activité hippocampale.

Le sommeil permettrait de consolider les informations et de faciliter le transfert de la MCT vers la MLT, cela peut se voir par la diminution de l'activité de l'hippocampe à 6 mois avec une augmentation concomitante de l'activité du CPF et du précunéus.

2. Impact du sommeil sur la mémoire non déclarative[96]

Le sommeil permet aussi la consolidation d'informations non déclarative comme les informations motrices de la mémoire procédurale. Ceci a pu être mis en évidence chez des patients devant effectuer le test « *Finger tapping task* » (FTT) consistant à mémoriser et répéter une séquence de mouvement avec les doigts de la main non dominante. Ce test permet d'évaluer les apprentissages moteur et donc la mémoire procédurale

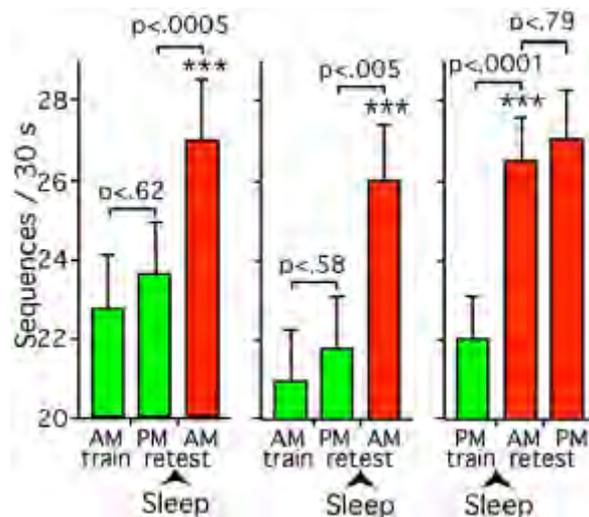


Figure 42 : Quantité de séquences mémorisées lors du FTT après un rappel lors de la veille et un après une nuit de sommeil

Sleep Med. 2007 June ; 8(4): 331–343. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.011

Sur la figure ci-dessus, il apparaît une différence significative dans la quantité de séquences mémorisées après avoir dormi. L'apprentissage est fait dans la matinée, un test est effectué l'après-midi ainsi que le lendemain matin. Sur le graphique de droite, les sujets portaient des mitaines lors de l'éveil afin de diminuer le mouvement des doigts. Cela pourrait diminuer la rétention d'informations motrices mais ce n'est pas le cas, malgré cela l'apprentissage était toujours bon après la nuit de sommeil.

Il semblerait donc que le sommeil permette la consolidation des informations motrice dans la mémoire procédurale et ce même si le mouvement est amoindri.

B. Liens entre sommeil paradoxal et mémoire

Le sommeil, dans sa globalité module donc la mémoire, mais il est d'autant plus pertinent de s'intéresser aux phases de sommeil en elles-mêmes, afin de comprendre quelles sont leur implication dans les différentes mémoires. Pour ce qui est du SP, sa suppression aurait un impact sur la mémorisation des tâches complexes comme la mémorisation d'un chemin chez des souris[73], mais n'aurait pas de réelles conséquences sur les tâches simples[97],[4]. Il est à noter que la durée du SP lors de cycle de sommeil est augmentée lors de séances

d'apprentissage moteur ou après avoir étudié et elle revient à la normale lorsque l'individu tend à maîtriser ces nouvelles informations.

Il y aurait un rôle bien plus important du sommeil paradoxal dans la mémorisation d'une composante émotionnelles. Lors de l'encodage, si une composante émotionnelle intervient, il sera plus facile de la retenir si le sommeil paradoxal intervient juste après l'apprentissage. [98]

1. Expérience de Leconte et Bloch, SP et émotions

En 1970, Leconte et Bloch ont pu mettre en évidence que la privation de sommeil paradoxal induisait une perte de mémoire chez les rats ainsi que des troubles de l'apprentissage[98].

Ces travaux ont pu être confirmés quelques années plus tard par les recherches de Hars et Hennevin en 1987. Leurs expériences portaient sur le principe que le sommeil paradoxal permettait de consolider la mémoire, pour le vérifier, ils ont utilisé des rats. Lors d'une phase d'apprentissage, les rats recevaient un signal (léger choc à l'oreille), servant de conditionnement.

Lors du sommeil, les chercheurs ont réutilisé ce signal (sous le seuil d'éveil), une première fois lors du SP et une seconde fois lors du SOL.

Les résultats ont pu montrer que les stimuli présents lors du SP permettaient aux rats de mieux se souvenir de leur apprentissage que lors de l'éveil, alors que les stimulations lors du SOL nuiraient à l'apprentissage de la tâche. Ces études tendent à montrer que les différentes phases du sommeil pourraient être impliquées dans différents types de mémoire[98]. La consolidation lors du SP serait liée à des PLT plus puissants lors de cette phase du sommeil mais ce n'est actuellement qu'une hypothèse. Cette hypothèse peut néanmoins être enrichie par le fait que lors d'une privation de SP chez des rats, il en résulte une réduction et une altération des PLT à l'intérieur de l'hippocampe[73].

2. Rythme Thêta

Le rythme thêta correspond à des ondes cérébrales d'environ 5 Hz caractéristiques de l'activité du cortex cérébral ainsi que de l'hippocampe lors de l'éveil ou du SP[73]. Ce rythme

jouerait un rôle dans la formation de la mémoire à long terme en coordonnant les multiples informations venant du cortex[99].

a. Optogénétique

Pas de lumière

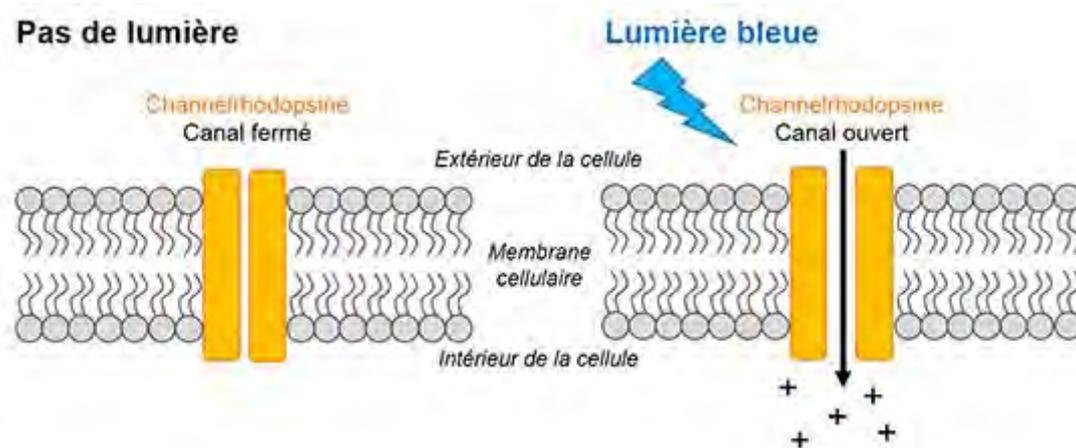


Figure 43 : représentation du fonctionnement de l'optogénétique

<https://lejournal.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/optogenetique-quand-la-lumiere-prend-les-commandes-du-cerveau>

L'Optogénétique est un domaine récent mêlant l'optique et la génétique et a vu le jour grâce à la grande contribution de Karl Deisseroth.

Le principe réside sur le fait d'activer (ou de désactiver) un canal grâce à la lumière. En effet, certaines protéines sont luminosensibles. Les chercheurs ont donc fait exprimer ces différentes protéines dans des neurones cibles afin de les activer ou les désactiver.

b. L'expérience de Boyce et al. 2016 [98]

Le rythme thêta produit lors du SP jouerait un rôle dans la mémorisation et en particulier dans le côté émotionnel.

Pour le vérifier, l'équipe a utilisé l'optogénétique. Ils ont modifié des souris par transfection afin qu'elles expriment l'archaerhodospin dans le septum médian (zone des neurones gabaergiques générant le rythme thêta). Cette protéine une fois activée par la lumière va inhiber la transmission neuronale et supprimer le rythme thêta.

Les souris ont ensuite été séparées en deux groupes, l'un était soumis à un conditionnement contextuel de peur et l'autres à une reconnaissance géographique. Ces deux processus font tous deux appels à l'hippocampe.

Lors de la phase de sommeil qui s'en est suivie, les chercheurs ont activé la protéine photo-inhibitrice entraînant donc une suppression du rythme thêta dans l'hippocampe.

c. Résultats

Comparativement à un groupe contrôle les souris n'ayant pu produire les ondes thêta ont eu des difficultés de mémorisation, cependant elles n'ont pas eu de soucis de rappel pour un autres type de mémoire indépendant de l'hippocampe.

d. Conclusion de l'étude

Comme vu précédemment, ils ont pu conclure que le sommeil paradoxal semblait jouer un rôle important dans le conditionnement contextuel. Mais qu'il ne semble pas essentiel à d'autres formes de mémoire.

3. SP et mémoire déclarative, réactivation de structure cérébrale

Chez le rat, une réactivation des structures cérébrales a lieu lors du REM, mais à une moindre importance que lors du SWS. L'hypothèse émise par certains chercheurs est que lors du REM, la mémoire épisodique tendrait à se « vider » quand les informations deviendraient familières[4]. Cette notion pourrait être rapprocher de la sémantisation de la mémoire épisodique évoquée précédemment . Le SP aurait donc vraisemblablement un rôle dans ce transfert de mémoire.

Chez les Hommes, il est montré que l'activité de l'hippocampe, de l'amygdale ainsi que celle du gyrus temporo-occipital durant cette phase de sommeil tendent à rejoindre une activité proche de celle de l'éveil.

4. Le SP et la mémoire procédurale.

Le SP n'est pas impliqué directement dans la consolidation de la mémoire procédurale [100], pourtant il est nécessaire à la consolidation des informations. Cette action indirecte a été déterminée lors de l'injection d'un inhibiteur de la recapture de la NA chez des souris ; la

NA empêchant le SP ; les performances aux tests évaluant la mémoire procédurale n'étaient pas diminuées au réveil. Il serait admis alors que le SP favorise les processus conduisant à la fixation de ces informations procédurales lors du SOL. Il semblerait que le SP et le SWS auraient des mécanismes complémentaires tendant à consolider l'information[101]. L'augmentation de l'activité cholinergique lors de cette phase, se rapprochant de l'activité de l'éveil, favorise l'apprentissage procédural[4]. Le blocage des récepteurs muscariniques et nicotiniques entraînent une mauvaise consolidation des informations procédurales sans impacter la mémoire déclarative[102]. Inversement chez des sujets âgés, il a été montré que si la transmission cholinergique était renforcée lors du sommeil en post apprentissage moteur, la tâche motrice serait mieux encodée[103]. Les niveaux bas de 5-HT et de NA lors du SP permettrait de consolider les informations procédurales[4].

5. Le SP et la plasticité cérébrale

Une étude de Ribiero et al. 1999 a pu mettre en évidence un lien entre la plasticité cérébrale et le sommeil paradoxal. Les rats sont mis face à un nouvel environnement puis sont sacrifiés durant différentes phases (SOL, SP ou éveil). Les rats étant sacrifiés lors de du SP ont un taux de Zif268 plus élevé que les autres[104]. Cette protéine connue sous le nom de EGR-1 ou NGFI-A est notamment connue pour son rôle dans la plasticité cérébrale. Il a été mis en évidence que l'expression du gène EGR-1 était plus important au niveau de l'hippocampe sur un premier cycle de SP. Plus les cycles de SP se répètent plus cette expression est importante dans la périphérie. Le taux de Zif268 est aussi plus élevé chez le rat suite à une induction de PLT, renforçant ici le rôle des PLT dans la plasticité cérébrale[73].

La plasticité cérébrale aurait lieu donc d'abord au niveau hippocampale avant de s'étendre au niveau cortical, cela peut se comprendre puisque l'hippocampe est le siège du transfert de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme. Si l'hippocampe est désactivé alors la protéine Zif268 sera moins présente, avec pour conséquence une moindre plasticité cérébrale.

C. Lien entre le SOL et la mémoire

1. Rôle dans la mémoire déclarative

Le SOL de par le stade 2 mais surtout par le SWS[96] jouerait un rôle dans la mémoire déclarative[105]. En effet lors d'une étude, après une nuit de sommeil, des volontaires sains ont dû se remémorer une série de mots apprise la veille au soir. Ce test évalue la mémoire déclarative et en particulier la mémoire sémantique. Un courant électrique favorisant les ondes lentes a été utilisé durant le sommeil chez un groupe, plus précisément lors du SOL Stade 2, alors que l'autre groupe recevait une fausse stimulation. Ce courant mime les ondes cérébrales présentes lors du SOL., entraînant une augmentation du SWS ainsi qu'une augmentation du nombre de fuseaux[105].

Les résultats ont montré qu'après le réveil, les personnes ayant reçu une stimulation électrique étaient capables de retenir plus de mot que le groupe sans stimulation. Il semblerait donc bien que le SWS joue un rôle facilitateur dans l'encodage d'informations vers la mémoire déclarative, qui pour rappel est dépendante de l'hippocampe.

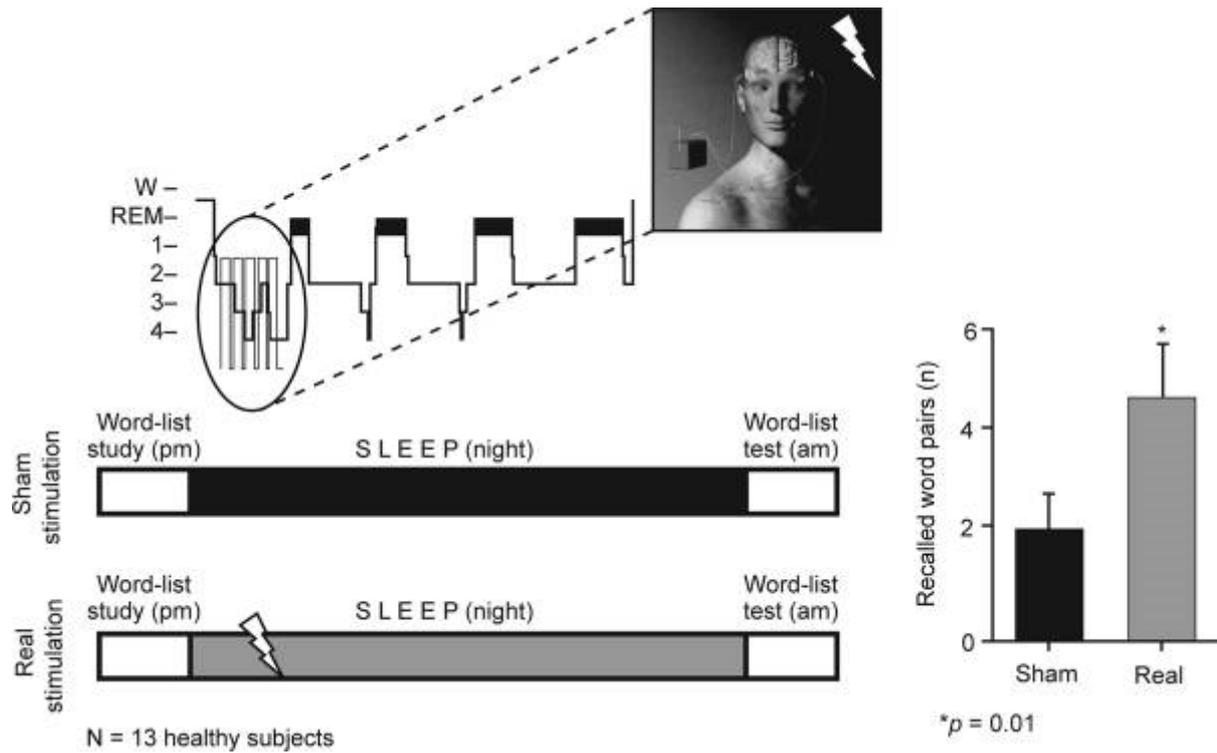


Figure 44 : Schéma représentant la quantité de mots rappelés avec ou sans stimulation lors du sommeil

M. P. Walker, « The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 5, n° 2 Suppl, p. S20-S26, avr. 2009

En post apprentissage il a aussi été montré une modification de l'EEG, en particulier lors du SOL avec une augmentation notable des fuseaux de sommeil[96].

2. Les odeurs permettent un meilleur encodage des informations lors du SWS

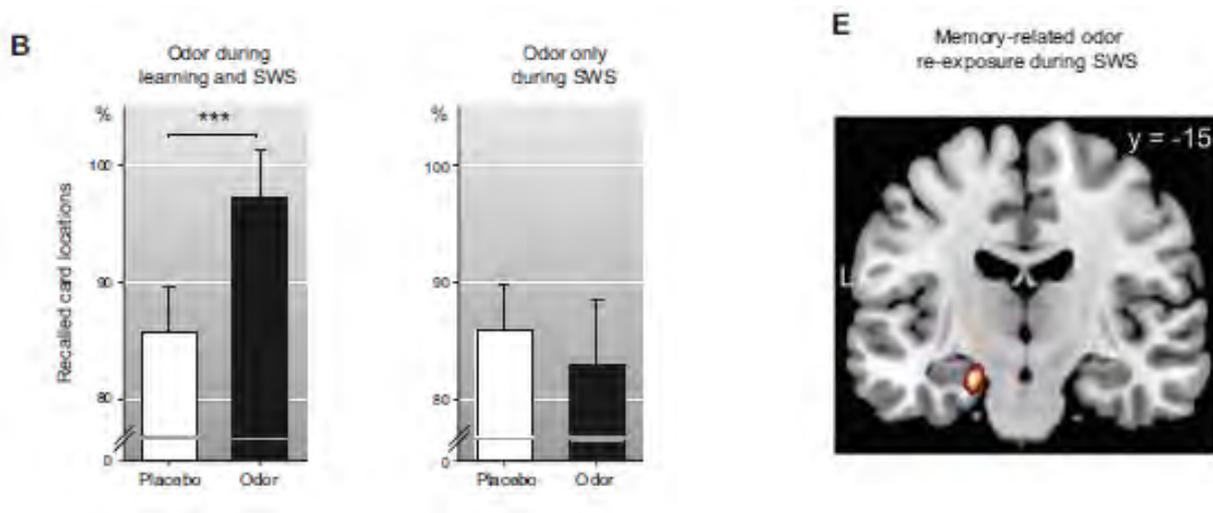


Figure 45 : Diagramme représentant la quantité de mot rappelé avec ou sans odeur (gauche)

Figure 46 : IRM du cerveau avec l'activation de l'hippocampe (droite)

*ABOUT SLEEP'S ROLE IN MEMORY Physiol Rev 93: 681–766, 2013
doi:10.1152/physrev.00032.2012*

Il a été mis en évidence un lien entre les odeurs, le sommeil et la mémoire. En effet, lors de l'apprentissage de paires de mots, il a été présenté au sujet une odeur précise. Lors du sommeil et plus particulièrement lors du SWS, cette odeur a été représentée aux personnes lors du SWS. Les sujets ayant appris avec l'odeur et ayant été ré exposés lors du sommeil ont eu une plus grande réussite au test de rappel suivant, ce de manière significative. Les odeurs sembleraient donc faciliter l'encodage et ceux plutôt lors du SWS. Cette réactivation de la mémoire peut être visible par la réactivation de l'hippocampe lors de la présentation de l'odeur pendant le SWS[4]. Les résultats sont similaires lors d'un signal auditif présenté lors du SWS chez l'homme dans une autre étude[83].

Chez les rats encore une fois, il a été aussi mis en évidence, la réactivation d'autres structures cérébrales lors du SOL, notamment le lobe pariétal ainsi que le cortex visuel. Ces structures tendent à se réactiver en suivant les signaux de l'hippocampe[4].

Il y a donc bien un rôle du SWS dans certains aspects de la mémoire déclarative. Le SOL permet la consolidation de la mémoire épisodique. Cette consolidation se ferait par le transfert des informations de l'hippocampe vers le néocortex lors de cette phase du sommeil.

3. Mémoire procédurale et SOL

La consolidation des informations stockées dans la mémoire procédurale peut avoir lieu dès le SOL stade 2 mais aussi lors du SWS[96]. Cependant il existe une consolidation des informations aussi lors de l'éveil[96] [106]. Des images IRM de cerveaux humains ont pu montrer une réactivation des traces mnésiques dues à un apprentissage moteur lors du repos en post apprentissage, cette réactivation tend à revenir à la normale rapidement après le début du SOL. Il se pourrait que les traces se consolident et « disparaissent » afin de laisser place à une information encodée lors de cette phase de sommeil. Le putamen semble jouer un rôle important dans la réorganisation et la consolidation des informations motrice durant le SOL, en effet la connectivité fonctionnelle augmente à l'intérieur de cette structure durant le SOL à la suite d'un apprentissage moteur[106]. Il est cependant difficile d'étudier le SOL sur toute la nuit car les sujets ne peuvent rester que deux heures et demi dans l'IRM.

4. Relation Hippocampe et Sommeil

Chez le rat il a pu être mis en évidence, la réactivation de réseaux neuronaux hippocampale pendant le sommeil sur une durée allant jusqu'à 7h après la découverte d'une nouvelle expérience[107]. La privation de sommeil entraîne chez les rats des déficits dans la formation de mémoire dépendante de l'hippocampe. Il est aussi intéressant de voir que ces déficits sont présents même en laissant les animaux dormir la première heure après l'apprentissage. Signifiant que les mécanismes sous-tendant la formation de la mémoire par le sommeil ont sûrement lieu lors d'une phase plus tardive[107].

L'hippocampe joue un rôle dans le transfert de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme au niveau du néo cortex. Ce transfert se ferait durant le SWS[108]. Chez les rats, l'hippocampe se réactive plusieurs fois pendant la nuit après l'apprentissage de nouvelles informations, il y aurait même une réactivation après 24h [4],[96].

Il existe une théorie dite du « dialogue hippocampo-néocortical » qui sous-tendrait ces phénomènes observés chez l'Homme [109], [95]. Les ondes cérébrales lentes et les fuseaux de sommeil présents lors du SOL auraient une fonction dans les mécanismes de consolidation des informations [100],[110]. En effet, la stimulation transcrânienne par des ondes proches

des ondes du SOL permet la consolidation des informations en mémoire épisodique[100]. Les données récemment acquises pourraient être réactivées au niveau de l'hippocampe lors du SOL, ces informations seraient progressivement transférées vers la MLT (au niveau du cortex). Ce dialogue serait facilité lors du SOL par les faibles concentrations de cortisol et d'acétylcholine pendant ce stade du sommeil[83].

SOL	SP
<ul style="list-style-type: none"> • Mémoire déclarative • Mémoire procédurale 	<ul style="list-style-type: none"> • Mémoire perceptive • Mémoire procédurale • Conditionnement • <i>Mémoire Sémantique</i>

Figure 47 : Tableau résumant les relations entre les phases de sommeil et les types de mémoire

Pour résumer, le SOL permet la consolidation de la mémoire déclarative plus particulièrement lors du SWS, ainsi que la mémoire procédurale. Cette dernière est aussi consolidée par l'action du SP. Le SP lui est plus spécifique de la facilitation d'encodage des informations perceptives et du conditionnement, même si un rôle dans la sémantisation des informations a été évoqué, il reste encore contesté.

D. Sommeil, oubli et limites du système

Evoqué précédemment, l'oubli est un phénomène physiologique, il est impossible de garder en mémoire la totalité les informations rencontrées au sein d'une vie, et même au sein d'une journée. Le cerveau permet alors de faire le tri dans ce qui doit être consolidé et ce qui doit être oublié. Plusieurs théories ont été avancées afin d'expliquer l'oubli, comme une dégradation des informations encodées avec le temps, une interférence entre l'apprentissage de nouvelles données et celles déjà encodées ou encore une forme altérée de rappe[111]. Il a

été montré que les récepteurs NMDA au glutamate seraient impliqués dans ces mécanismes d'oubli puisqu'ils permettraient la régulation des DLT[111]. L'injection d'antagoniste des récepteurs NMDA en post apprentissage chez des souris a pu maintenir plus longtemps la MLT pour des informations spatiales.

L'oubli est lui aussi sous tendu par des phénomènes ayant lieu durant le sommeil. Une expérience réalisée sur des Hommes consistant en l'apprentissage de paires de mots suivi d'un rappel a été menée, un groupe était autorisé à dormir et l'autre non. Ici la mémoire étudiée est la mémoire déclarative. Il en résulte que pour 40 paires de mot, le groupe ayant dormi et l'autre ont sensiblement les mêmes résultats au rappel. Pour les sujets devant mémoriser 160 paires, ceux ayant dormis ont significativement eu un meilleur résultat que ceux n'ayant pas pu dormir. Ce qui est intéressant de noter est que pour 320 paires de mots, le résultat au rappel n'est significativement pas différent dans les deux groupes. Le sommeil n'a pas suffi à fixer les informations et a même eu tendance à les faire oublier. Il semblerait que le sommeil puisse aider à consolider les informations dans la limite de ses ressources disponibles. Si les systèmes sont surchargés (notamment l'hippocampe pour le transfert de la MCT la MLT), le sommeil ne permettrait alors pas de mieux consolider les données que l'éveil[112].

IV. Les BZD et apparentés

Nous ne considérerons ici que les benzodiazépines ainsi que le zolpidem et le zopiclone. Les antihistaminiques, la buspironne et autres traitements à visée anxiolytique ou hypnotique ne seront pas traités.

1. Structure chimique de base

La structure chimique est semblable à toutes les molécules de cette famille, les apparentés diffèrent légèrement de cette dernière puisqu'ils n'ont pas de noyaux benzodiazépines mais se fixe sur les mêmes sites car il y a une homologie structurale.

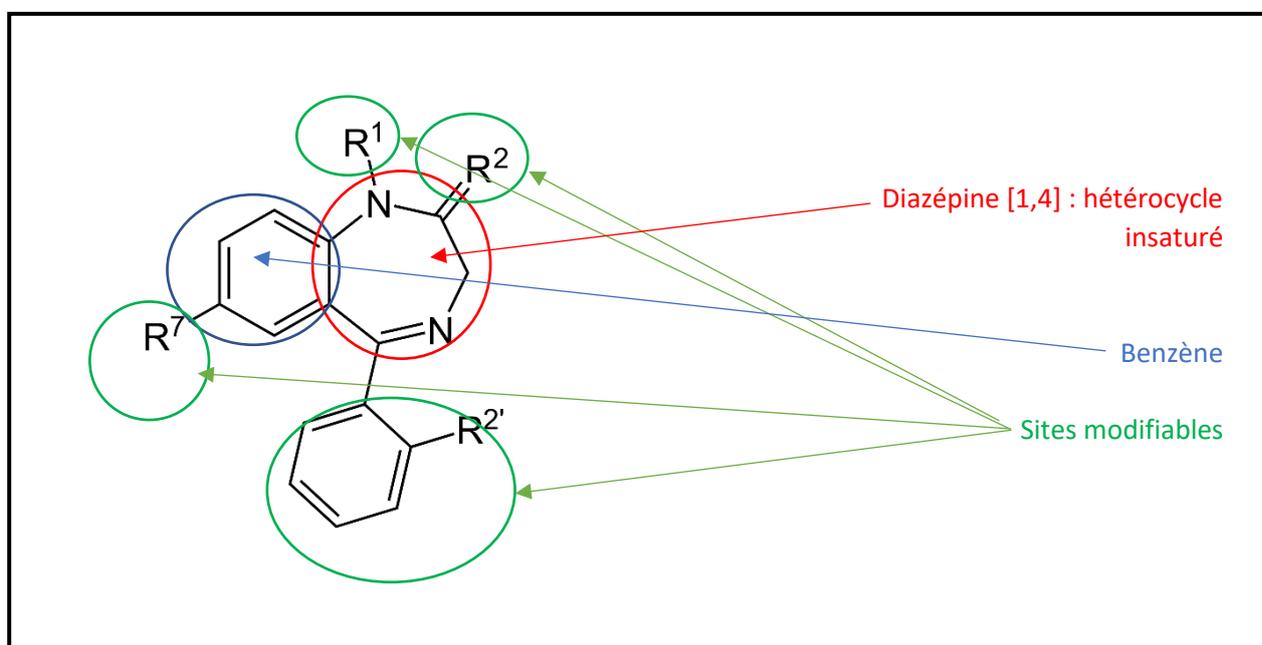
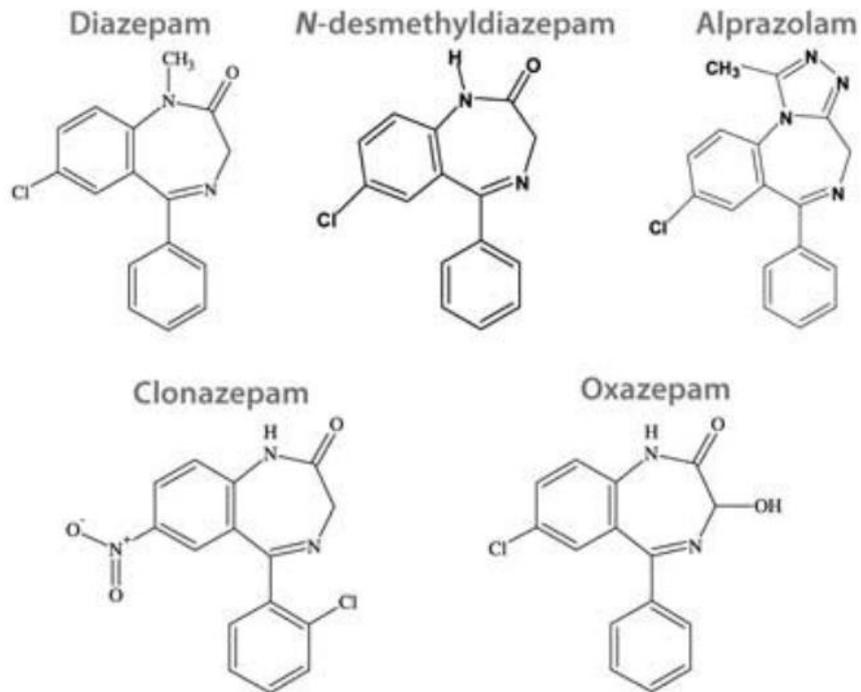


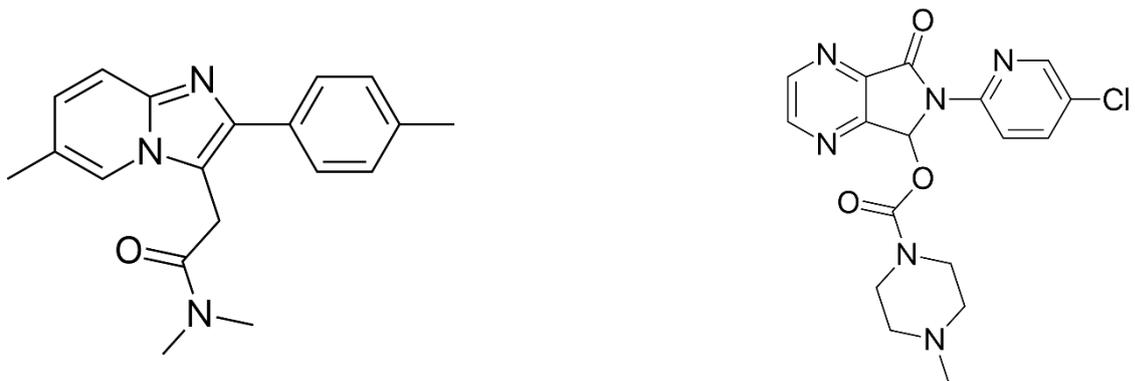
Figure 48 : Structure Chimique de base d'une benzodiazépine

On y retrouve un noyau Diazépine [1,4] à côté d'un Benzène et autour on y trouve des sites modifiables pour changer les propriétés pharmacodynamiques de la molécule.

Exemples de benzodiazépines



Apparentés, somnifères non benzodiazépinique



Zolpidem/Stilnox® (noyau imidazopyridine)

Zopiclone/Imovane® (cyclopyrrolones)

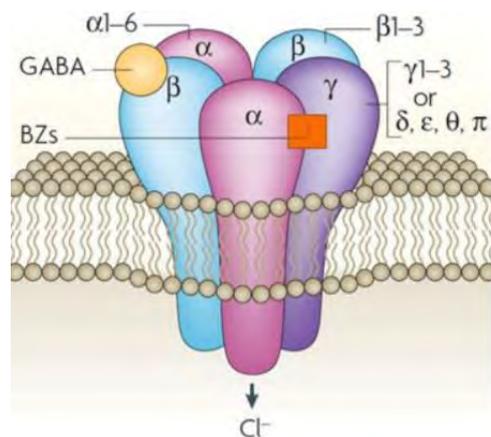
2. Pharmacodynamie

Les Benzodiazépines sont des ligands allostériques des récepteurs au GABA, elles ne se fixent pas sur le site du GABA mais sur un site distinct. Sans interaction entre le GABA et son récepteur la fixation d'une benzodiazépine seule ne suffit pas à activer le récepteur, elles permettent d'augmenter l'affinité du GABA à son récepteur.

1. Récepteurs BZ1 associé au récepteur GABA-A

a. Généralités

- Propriétés du récepteur GABA-A : récepteur canal pentamérique, lors de son activation par le GABA, le canal s'ouvre et permet une entrée de Cl^- et ainsi une hyperpolarisation du neurone. Cela engendre une dépression du SNC. Ils sont constitués en général de deux sous-unités alpha et bêta et d'une sous-unité variable (oméga, delta, epsilon, thêta ou pi)
- Sous-unités : α 1–6, β 1–4, γ 1–3, δ , ϵ , θ , ρ 1–3
- Localisation : On retrouve le récepteur BZ1 au niveau du cortex et du cervelet



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Figure 49 : Représentation du récepteur GABA-A et de sa variabilité

<https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/JSFA2017-Simon.pdf>

Les benzodiazépines potentialisent l'effet du GABA, en permettant l'entrée d'une quantité plus importante de Cl⁻ dans le neurone post synaptique, le message nerveux peut donc être inhibé.

b. Pluralité des sous unités

En fonction de la sous unité couplée on peut avoir un effet pharmacologique différent. Il existe encore beaucoup d'incertitudes quant à l'action exacte de chaque sous-unités mais quelques propriétés semblent ressortir. Les sous- unités alpha ont été étudiées et il a pu être mis en évidence certains effets.

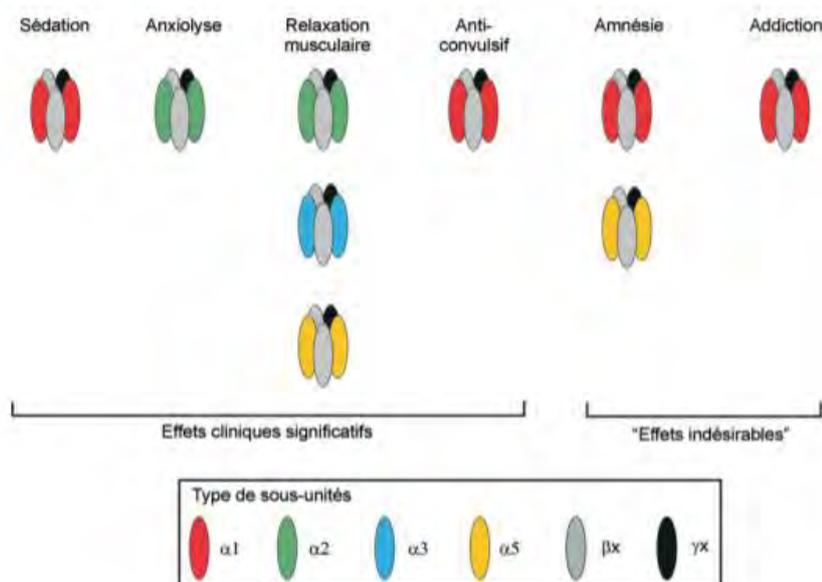


Figure 50 : Classification des différentes sous unités alpha en fonction de leur activité 1^{er} partie

<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>

Les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines peuvent s'expliquer en partie avec l'interaction entre elles et le récepteur alpha. En effet les benzodiazépines se lient sur un site allostérique entre une unité alpha et gamma. Il est donc aisé de penser que suivant le type de sous-unités activées, différentes actions se feront ressentir[113].

La sous-unité alpha 1, semble jouer un rôle dans la sédation, l'amnésie[114] (*cette composante sera abordée plus en détail dans la partie V*) et l'addiction ainsi que sur les propriétés anti-convulsivantes des benzodiazépines.

La sous-unité alpha 2, est vraisemblablement impliquée dans l'action anxiolytique des benzodiazépines ainsi que dans la relaxation musculaire engendrée par ces molécules.

La sous unité alpha 3 ne serait impliquée elle que dans la relaxation musculaire.

La sous-unité alpha 5 quant à elle permettrait la relaxation musculaire et serait lié à l'amnésie due aux benzodiazépines, en plus de la sous-unité alpha1 donc.

Cette étude peut être appuyé par une autre[115] qui permet aussi de mettre en avant les activités propre aux différentes sous-unité alpha.

Effect	Receptor subtype			
	α_1	α_2	α_3	α_5
Sedation	+(1)	-(2)	-(2)	-(3)
Anxiolysis	-(1)	+(2)	-(2)	-(3)
Anterograde amnesia	+(1)	n.d.	n.d.	n.d. ^a
Miorelaxation	-(1)	+(4)	±(4)	+(3)
Anticonvulsant activity	+(1)	-(2)	-(2)	-(3)
Hypnosis (EEG changes)	-(5)	+(6)	-(7)	n.d.
Tolerance (to sedation)	-(8)	-(8)	-(8)	+(8)

Figure 51 : Classification des différentes sous unités alpha en fonction de leur activité 2^e partie

Miroslav M. Savic et Al. Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stages and Types versus Binding-Site Subtypes, NEURAL PLASTICITY VOLUME 12, NO. 4, 2005

Ces effets ont ici été découverts en utilisant le Knock-in sur des souris, ceci permet de désactiver le gène d'intérêt, ici utilisé sur les gènes codant les différentes sous-unités. En désactivant les gènes, il est plus facile de voir leur utilité. Les résultats sont comparables à l'étude abordée précédemment. La sous-unité alpha impliquée dans la sédation puisqu'après

manipulation génétique, les souris n'étaient plus séditées malgré l'injection de diazépam. L'activité anticonvulsivante a aussi été mise en lumière tout comme le rôle de cette sous-unité dans l'amnésie. Il en est de même pour les autres sous-unités sauf l'impact de la sous-unité alpha 5 sur l'amnésie.

Ce lien entre la sous-unité alpha 1 et les comportements addictifs peut permettre en partie de comprendre l'addiction au zolpidem. En effet, cette molécule est un agoniste ayant une plus forte affinité pour les récepteurs alpha 1, il y a donc une activation de voies menant à la dépendance[113].

2. Récepteurs BZ2 associé au récepteur GABA-B

- Propriétés du récepteur GABA-B : Récepteurs hétérodimériques (GABA-B1 et GABA-B2) couplés aux protéines Gi/O qui entraîne une inhibition de l'AC. Il existe deux isoformes de GABA-B1, GB1a et GB1b. GABA-C = 5 sous-unités rho
- Localisation : Moelle épinière, hippocampe, cervelet, thalamus et en périphérie, vessie, estomac, rein
- Activité : Myorelaxant, anti-nociceptif, anxiolytique[116] sous baclofène. Sédation, anxiolyse, confusion, amnésie sous GHB[116]

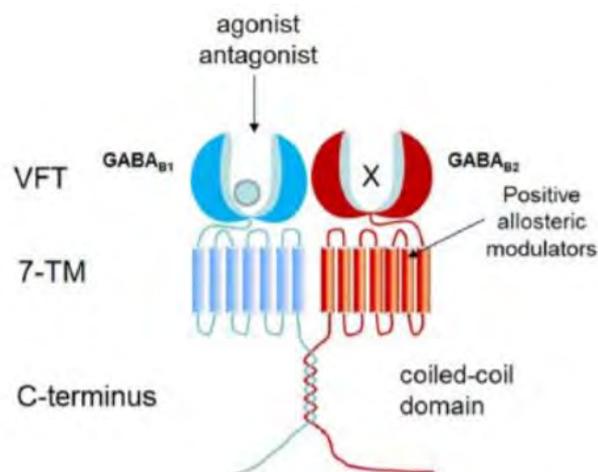


Figure 52 : Schéma du récepteur GABA-B

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2014.00012/full>

3. Utilisation en clinique :

Les benzodiazépines ont différentes actions et peuvent être prescrites pour plusieurs pathologies, c'est ce qui explique en partie qu'on retrouve beaucoup de ces molécules actuellement.

Elles ont des propriétés myorelaxantes, et peuvent donc être utilisées dans des contractures musculaires. C'était le cas du Myolastan® (tétrazépam) qui maintenant est retiré du marché en Europe depuis 2013.

Leur propriétés anti-convulsivantes sont utilisées dans l'épilepsie, en cas de crise, il peut être injecté du diazépam en intra-rectal chez les enfants notamment.

Leurs propriétés anxiolytiques et sédatives sont celles qui sont le plus souvent mises à profit. En effet, ces traitements peuvent être prescrits pour l'anxiété mais aussi en lors d'une mise en place de traitement antidépresseur pour lutter contre la levée d'inhibition. Dans ce dernier cas, la benzodiazépine devra être réévaluée et supprimée dès que possible.

Leur action hypnotique pourra permettre l'endormissement mais aussi une diminution des réveils nocturnes.

4. Effets indésirables

Les effets indésirables sont directement liés à leurs propriétés pharmacologiques, on y trouve une sédation qui parfois peut être trop forte. Une amnésie antérograde peut se révéler à la suite d'un traitement aux benzodiazépines ou apparentés. Une Hypotonie musculaire liée à leur action myorelaxante ce qui peut entraîner des chutes (problèmes majeurs retrouvés dans la prise en charge des personnes âgées). Dans de rare cas, l'insuffisance respiratoire peut avoir lieu, surtout à haute dose ou chez des personnes ayant déjà des antécédents respiratoires.

Il faut surtout soulever le problème de dépendance et de tolérance aux benzodiazépines et apparentés. La tolérance est le résultat de la désensibilisation des récepteurs au GABA dans l'organisme. En effet, à force de recevoir des doses journalières, les récepteurs au GABA s'internalisent et sont donc moins présents en post synaptique, les effets à doses équivalentes

sont donc moins forts. Le patient recherche donc un effet égal et pour ça vient à prendre une plus grande quantité de médicament et il entre dans la dépendance. La dépendance peut être physique ou mentale, pouvant aller de simples tremblements après quelques heures sans prise, jusqu'à une paranoïa dans de rares cas.

La dépendance aux benzodiazépines a été étudiée au niveau moléculaire. Il existe des neurones dopaminergiques au niveau du système mésolimbique qui sont sous le contrôle de neurones gabaergiques, possédant spécifiquement des sous-unité alpha1, et se projetant au niveau du cortex préfrontal. L'activation de ces récepteurs conduit à une hyperpolarisation du neurone et donc à son inhibition ce qui entraîne une baisse de libération de GABA au niveau du neurone dopaminergique post synaptique, et donc une moindre inhibition de ce dernier. Le neurone dopaminergique libère ainsi plus de dopamine au niveau du noyau accumbens, et entraîne une activation du circuit de la récompense. Ce circuit est un acteur majeur permettant d'expliquer le phénomène d'addiction. Le cerveau capte cette activation comme un signal « positif », un signal de récompense et tendra à renouveler cette activation, en reprenant la substance [113], [117].

V. Dérégulations des Systèmes

Les traitements par benzodiazépines vont impacter les différents systèmes abordés précédemment. Cependant il serait réducteur de ne s'intéresser simplement qu'à une modification non physiologique alors que le vieillissement et l'environnement ont un impact direct sur le sommeil et la mémoire.

A. Modifications Physiologiques

1. Le Sommeil et l'âge

Le sommeil varie suivant le période de la vie d'un individu, de manière physiologique en dehors de toute stimulation environnementale. Durant la période néonatale, le nouveau-né dort jusqu'à 17h par jour. A l'âge de 6 mois, le nourrisson dort jusqu'à 15h. Le sommeil tend à diminuer avec l'âge puisqu'il n'est plus que de 10h pour un enfant de 10 ans et n'est plus que de 8h pendant l'adolescence. Les personnes plus âgées ont un sommeil encore plus court mais surtout désorganisé par rapport à un individu jeune en bonne santé cependant, il semblerait que la durée de sommeil ne varie que très peu entre 50 et 90 ans. Les problèmes liés au sommeil augmentent avec l'âge, avec en premier lieu les réveils nocturnes, ensuite on relève les difficultés à s'endormir ainsi qu'une sensation de sommeil non réparateur [118].

Plus précisément, la latence de sommeil tend à augmenter avec l'âge, ainsi que les stades du sommeil lent léger (I et II). Cette augmentation se fait au dépend du sommeil profond et du REM qui voit leur durée diminuée [119].

Pour le sommeil lent, il y a un effondrement du stade IV et du stade III (dans une moindre mesure), au final le sommeil lent léger prend le dessus sur le sommeil lent profond.

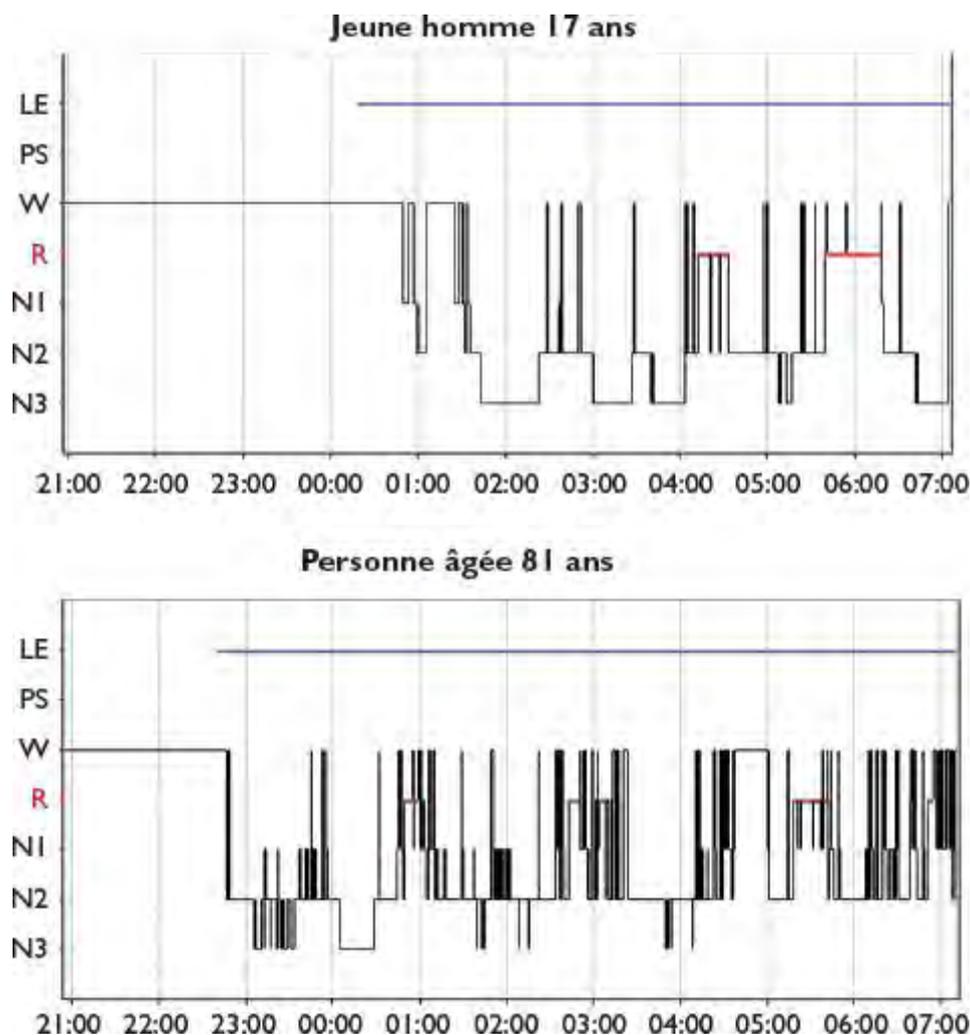


Figure 53 : Représentation des différentes phases du sommeil d'un individu de 17 ans et de 81 ans

<https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-494/Approche-pratique-de-l-insomnie-en-geriatrie-de-la-plainte-au-traitement>

2. La Mémoire et l'âge

Tout comme le sommeil, la mémoire se modifie avec l'âge, cependant lors d'un vieillissement dit « réussi », les troubles mnésiques sont peu présents ou peu importants. Il est souvent fait l'amalgame entre certaines pathologies, pouvant toucher les personnes âgées, et le vieillissement en tant que tel. La maladie d'Alzheimer peut atteindre des personnes d'un certain âge et entraîner des troubles mnésiques, cependant ce type de vieillissement n'est pas sain et ne peut être utilisé pour définir l'évolution de la mémoire en

fonction de l'âge. Il existe des différences entre les individus de par leur environnement et leur code génétique qui pourront permettre de maintenir la mémoire plus ou moins longtemps et de bonne qualité. Mais s'il n'y a pas de pathologies associées ou de stress particulier, le vieillissement impacte peu la mémoire.

On peut trouver ce tableau qui montre la différence entre le vieillissement pathologique et un vieillissement sain, au niveau de la mémoire

Vieillessement normal	Alzheimer ou maladie apparentée
Ne pas pouvoir se rappeler les détails d'une conversation ou d'un événement qui a eu lieu il y a un an	Ne pas pouvoir se rappeler les détails d'une conversation ou d'un événement récent
Ne pas pouvoir se rappeler le nom d'une connaissance	Ne pas reconnaître les membres de sa famille ou ne pas se rappeler leur nom
Oublier occasionnellement des choses et des événements	Oublier des choses ou des événements plus fréquemment
Avoir occasionnellement de la difficulté à trouver ses mots	Pauses fréquentes et substitutions lorsque la personne cherche un mot
Vous vous souciez de votre mémoire, mais les membres de votre famille ne sont pas inquiets	Les membres de votre famille s'inquiètent au sujet de votre mémoire, mais vous n'êtes conscient d'aucun problème

Figure 54 : Tableau comparatif du vieillissement normal et pathologique

<https://alzheimer.ca/fr/Home/About-dementia/What-is-dementia/Normal-aging-vs-dementia>

Malgré un impact direct restreint du vieillissement sur la mémoire, l'âge est un facteur important dans plusieurs pathologies impactant la mémoire, la maladie d'Alzheimer entre autres, mais aussi la démence parkinsonienne ainsi que la démence préfrontale (qui touche des individus plus jeunes vers 60 ans).

B. Modifications du sommeil liées à la prise de benzodiazépines

1. Efficacité du sommeil

L'efficacité du sommeil représente le pourcentage du temps au lit passé réellement à dormir[120]. Il se calcule de cette manière :

$$\text{EFFICACITÉ DU SOMMEIL} = \frac{\text{TEMPS TOTAL DE SOMMEIL}}{\text{TEMPS PASSÉ AU LIT LA NUIT}} \times 100$$

C'est une donnée qui permet d'apprécier la qualité du sommeil chez un individu, en général, une personne avec un bon sommeil se situe au moins à une efficacité de 85%.

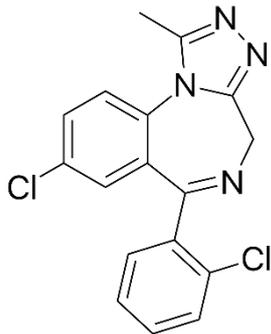
2. Impact des benzodiazépines sur le sommeil

Les benzodiazépines sont des traitements efficaces pour le traitement des insomnies et de l'anxiété cependant ils peuvent engendrer des troubles mnésiques et « paradoxalement » des troubles du sommeil, c'est pour cela que leur prescription est restreinte. Le sevrage trop soudain est souvent mal supporté. Pour six mois d'utilisation on peut trouver des troubles du sommeil allant jusqu'à quatre semaines, pour une prise de benzodiazépines sur une dizaine d'années on peut retrouver des troubles pendant plus d'un an après le sevrage. [121]

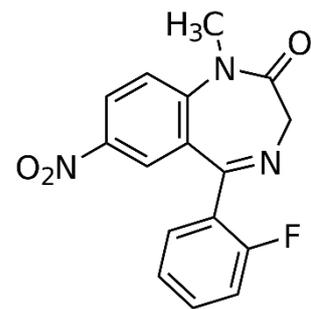
Les Benzodiazépines tendent à diminuer la latence du sommeil, les individus s'endorment donc plus vite que de manière physiologique. Elles permettent aussi un sommeil plus continue et moins morcelé c'est pour cette raison que plusieurs patients ont du mal à se séparer de ce traitement. Concernant le sommeil lent léger (notamment le stade II) [122] il est augmenté aux dépens des stades III et IV, qui peut même être absent. La latence du sommeil paradoxal est augmentée et sa durée totale est diminuée.

Certains de ces effets ont été mis en évidence lors d'une étude menée en double aveugle sur 11 volontaires sains âgés de 20 à 25ans, avec pour benzodiazépines à visée hypnotique, le

triazolam et le flunitrazépam[122]. Les patients recevaient lors du 4^e jour une dose de 0,5mg triazolam (TRI) ou une dose de 4mg flunitrazépam (FLU) et ce jusqu'au 10^e jour. Lors du 11^e jour ils procèdent à un sevrage en stoppant totalement le traitement, des placebos sont administrés comme lors des trois premiers jours. L'avantage de cette étude est que la prise de traitement se poursuit sur 10 jours, ce qui est une condition expérimentale plus proche des patients rencontrés à l'officine. En voici les résultats :



Triazolam (Halcion®)



Flunitrazepam (Rohypnol®)

TABLE 1: Experiment Fourteen-day Schedule in a Double Blind Design.

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	AND1BLN 2BLN			IDN 2DN 3DN 4DN 5DN 6DN 7DN							1WN 2WN 3WN 4WN			
	Placebo			Triazolam or Flunitrazepam							Placebo			
	P		P	P		P		P			P		P	
	A			A		A			A					

ADN: adaptation night BLN: baseline night IDN: initial drug night
 DN: drug night WN: withdrawal night
 P: polysomnography A: analyzed

Results

Visually scored sleep stage parameters are presented in Tables 2 (TRI) and 3 (FNZ)

TABLE 2: Sleep Parameters for Baseline, Drug and Withdrawal Nights of TRI [n=6, mean (S.D)]

Recording night	2BLN	IDN	4DN	7DN	2WN	4WN
Sleep efficiency (%)	94.21 (0.7)	96.54 (0.5)*	95.61 (0.4)	96.14 (0.4)*	87.74 (3.2)	90.33 (2.2)
Time in bed (min)	485.17 (3.8)	486.39 (3.6)	486.00 (2.9)	483.78 (2.3)	485.67 (2.0)	485.28 (3.9)
Total sleep time	457.06 (10.7)	469.56 (7.6)	464.67 (7.6)	465.11 (6.4)	426.11 (46.8)	438.33 (31.2)
Sleep onset latency	16.22 (5.9)	13.44 (3.1)	20.22 (6.3)	14.50 (5.2)	41.50 (51.2)	28.83 (12.9)
REM latency	74.61 (39.2)	75.72 (14.4)	129.72 (49.9)	82.44 (8.5)	64.39 (8.1)	82.23 (19.3)
Total wake time	25.67 (10.7)	13.28 (6.3)*	18.83 (5.6)	16.11 (4.5)*	52.06 (45.5)	42.56 (32.2)
'skipped REM' [#]		[1]	[1]	[1]	[1]	
Stage-REM (min)	129.28 (27.6)	107.94 (10.9)	104.00 (18.2)	99.72 (12.6)	115.56 (38.2)	111.94 (33.6)
Stage-1	21.83 (11.7)	15.06 (6.4)	19.80 (6.7)	19.78 (7.8)	20.67 (10.4)	26.72 (8.2)
Stage-2	210.50 (12.8)	259.33 (25.4)*	263.06 (20.0)*	277.39 (24.9)*	205.39 (33.4)	222.11 (15.9)
Stage-3+4	95.44 (28.1)	86.50 (29.8)	77.72 (22.4)	68.22 (24.8)	84.50 (25.9)	77.56 (23.5)

Paired *t* test differences (* *p* < 0.05) between drug nights and baseline night for measures which showed significant effects in a preliminary two-way ANOVA.

Figure 55 : Tableau récapitulatif des temps de sommeil en fonction de la prise d'un traitement ou non (ici Triazolam)

Life Sci. 1998;63(8):675-84. Benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra: a comparison of triazolam and flunitrazepam.

Sous triazolam, le sommeil est plus efficace que sous placebo, le temps d'éveil a été significativement plus faible sous placebo par rapport aux patients sous triazolam. Le Stade II a été augmenté lui aussi significativement lors du traitement par Triazolam. Un patient ayant

des résultats très différents des autres a été exclu lors de l'analyse par les chercheurs, ce qui donne, d'autres résultats significatifs. La latence du sommeil est plus grande et l'efficacité du sommeil est moins grande après le retrait du traitement qu'avant la mise en place. Il s'agit d'un effet rebond, qui peut expliquer une partie de la dépendance aux produits. Après l'arrêt du traitement, les patients dorment moins bien qu'avant. C'est ce qui en pratique, contre l'envie d'arrêter du patient.

Les effets de ces traitements sont susceptibles de s'estomper avec la durée du traitement et correspondent à un effet de tolérance envers la molécule.

En cas d'arrêt brutal des benzodiazépines : on observe une augmentation du sommeil paradoxal ce qui correspond à un phénomène de rebond.

TABLE 3: Sleep Parameters for Baseline, Drug and Withdrawal Nights of FNZ.
[n=5, mean (S.D)]

Recording night	2BLN	IDN	4DN	7DN	2WN	4WN
Sleep efficiency(%)	94.56 (0.8)	94.55 (2.5)	96.52 (0.6)	94.69 (1.7)	83.93 (3.2)*	85.45 (4.0)
Time in bed (min)	484.73 (1.3)	482.70 (0.4)	482.70 (0.3)	482.50 (0.6)	484.13 (2.0)	483.60 (1.2)
Total sleep time	458.33 (11.0)	456.40 (36.0)	456.87 (9.2)	456.93 (24.2)	406.27 (45.8)*	413.27 (58.9)
Sleep onset latency	18.26 (5.2)	9.53 (6.1)*	9.60 (3.1)*	20.27 (23.2)	44.87 (28.9)	64.73 (63.1)
REM latency	81.27 (22.1)	124.33 (37.3)	174.27 (70.3)*	162.00 (49.2)*	113.67 (26.6)	87.20 (12.3)
Total wake time	21.20 (11.5)	22.33 (34.6)	12.87 (8.6)	19.40 (24.7)	72.60 (44.8)*	66.53 (58.3)
'skipped REM' [#]		[2]	[4]	[3]		
Stage-REM (min)	116.87 (26.5)	73.40 (22.0)*	94.00 (26.9)*	80.53 (13.0)*	80.93 (29.6)	105.20 (14.0)
Stage-1	20.33 (10.2)	9.40 (4.7)	13.20 (5.2)	29.00 (25.4)	29.40 (15.2)	27.93 (13.1)
Stage-2	203.00 (14.4)	254.00 (34.0)*	297.00 (24.6)*	293.67 (43.4)*	217.00 (39.3)	180.27 (27.4)
Stage-3+4	118.13 (38.7)	119.60 (18.2)	61.67 (17.7)*	53.73 (26.4)*	78.93 (32.2)*	99.87 (22.7)

Paired *t* test differences (* $p < 0.05$) between drug nights and baseline night for measures which showed significant effects in a preliminary two-way ANOVA.

Figure 56 : Tableau récapitulatif des temps de sommeil en fonction de la prise d'un traitement ou non (ici le flunitrazépam)

Life Sci. 1998;63(8):675-84. Benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra: a comparison of triazolam and flunitrazepam.

Dans ce groupe, la latence d'apparition du REM lors du 4^e et 7^e jour a augmentée significativement par rapport à la nuit contrôle, il en est de même pour le temps passé au stade 2. Le temps d'endormissement lors de la 1^{re} et 4^e nuit a été diminué significativement

par rapport à la nuit contrôle, tout comme le temps de REM pour la 1^{ère}, 4^e et 7^e nuit. Le temps du stade 3-4 ont diminué aussi significativement lors des nuits 4 et 7 et lors du sevrage. Le temps total d'éveil est significativement augmenté vis-à-vis de la nuit contrôle. Tandis que l'efficacité du sommeil diminue comme le temps total d'endormissement. C'est un effet rebond qui apparait lors du sevrage.

En prenant en compte les différentes observations sur ces deux molécules et compte tenu du fait que ce sont des benzodiazépines, on peut facilement imaginer que ces effets sont des effets de classe et que les différentes benzodiazépines ont des effets sensiblement identiques sur le sommeil :

- Diminution du Temps d'éveil
- Diminution du temps d'endormissement
- Augmentation de l'efficacité du sommeil
- Augmentation de la durée du Stade 2
- Augmentation de la Latence d'apparition du REM
- Diminution du REM
- Diminution du temps du Stade 3-4
- Rebond à l'arrêt du traitement

Cette étude reste cependant critiquable, seulement 11 volontaires de 20 à 25 ans ont été intégrés dans le groupe. L'échantillon est donc faible et jeune (ce qui n'est pas représentatif de la population étant sous benzodiazépines), la variance étant importante sur certaines données, il y a un manque de significativité. C'est en rassemblant les observations des deux molécules que certaines conclusions peuvent apparaitre. Il serait bien sûr intéressant de mener cette étude sur une population plus grande et plus âgée afin de comparer ces résultats.

Il est à noter qu'une autre étude vient appuyer le fait que sous flunitrazépam, la latence du REM était plus grande et que le temps passé en REM était plus court, tandis que la proportion que représentait la phase 2 lors du sommeil, augmentait[123]

En plus d'avoir un impact sur les stades du sommeil, les benzodiazépines ont un impact direct sur les ondes cérébrales. Il semblerait que le prazépam et le zolpidem amplifient la relation

entre les ondes et le comportement. Les ondes de hautes fréquences (β et γ) associées à l'éveil voient leur activité paradoxalement augmentée sous prazépam et zolpidem lors de comportements actifs [124]. Cela serait dû à une compensation physiologique de l'organisme vis-à-vis de la sédation engendrée par les traitements, plus qu'à une véritable action pharmacologique.

3. Impact du Zopiclone sur le sommeil

Le zopiclone est un hypnotique dérivé des benzodiazépines, avec une moindre activité anti convulsivante et myorelaxante. D'après une étude menée par SANOFI-AVENTIS pour la monographie de l'IMOVANE (zopiclone)[125]. Elle conduit à :

- Une réduction du temps d'endormissement
- Une augmentation de la durée du sommeil
- Une diminution des réveils nocturnes
- Un retard d'apparition du REM sans vraiment en réduire la durée totale
- Une diminution du Stade 1
- Une augmentation du temps du Stade 2
- Les stades 3-4 tendent à augmenter ce qui diffèrent des benzodiazépines qui ont tendance à les faire diminuer[122].
- Un effet rebond à l'arrêt du traitement

Le eszopiclone, énantiomère S du zopiclone, a été étudié chez un groupe de souris [126] cette étude a été soutenue par le groupe SEPRACOR, titulaire du brevet du Lunesta®(eszopiclone). Il en ressort :

- Une diminution du temps d'endormissement
- Une augmentation la quantité de NREM
- Pas d'effet sur la durée du REM ou sa fréquence.

Ces données sont en rapport avec celles vues précédemment mais il ne s'agit pas exactement du zopiclone et les énantiomères n'ont parfois pas la même activité. Le profil reste cependant semblable au zopiclone.

L'activité du zopiclone reste donc similaire aux benzodiazépines, sauf pour la modification des stades 3 et 4. Ces derniers ont tendance à augmenter, quand avec les benzodiazépines ils diminuent.

4. Impact du Zolpidem sur le sommeil

Le zolpidem possède aussi un profil légèrement différent des benzodiazépines et du zopiclone. Une étude randomisée sur les effets du zolpidem et de la progestérone versus placebo, chez les femmes ménopausées, a été menée sur 12 volontaires sains[127]. Bien que la population soit faible et non représentative de la population générale, des modifications de la structure du sommeil apparaissent sous zolpidem et ce, de manière significative par rapport au placebo et/ou à la progestérone :

- Augmentation de l'efficacité du sommeil
- Diminution des réveils nocturnes
- Diminution du temps d'éveil total
- Augmentation du stade 2
- Augmentation des stades 3-4
- Augmentation du NREM

L'impact sur le REM semble restreint dans cette étude par manque de significativité, et ils n'ont pas étudié le délai d'apparition de ce dernier.

Un effet rebond a été observé chez certains patients âgés, à des doses supérieures à 5mg soit la dose recommandées chez le sujet âgé[128].

C. Conclusion

L'impact des benzodiazépines et apparentés sur le sommeil est donc réel, en particulier sur le stade 2 (augmentation) mais aussi sur le stade 3 et 4 (SWS). Les benzodiazépines ont tendance à faire diminuer ce temps quand les apparentés (zopiclone et zolpidem ont tendance à l'augmenter). Le REM semble aussi être affecté, avec une latence d'apparition plus importante pour le zopiclone et les benzodiazépines au moins.

L'effet rebond, à l'arrêt du traitement semble se retrouver dans chaque molécule mais à des degrés différents.

D. Impact des benzodiazépines sur la mémoire

1. Rôle de la vigilance dans la mémorisation, sommeil et insomnie

Evoquée précédemment, la vigilance est importante dans le processus de mémorisation et le manque de sommeil peut avoir un impact direct sur la vigilance, par des effets sur le CPF[129] Les benzodiazépines sont des traitements qui diminuent aussi la vigilance et peuvent donc par ce mécanisme impacter la mémoire. L'expérience qui va suivre ne s'intéresse pas à la prise de benzodiazépines mais simplement au manque de sommeil et de vigilance dans l'apprentissage. Cette notion de vigilance et d'attention reviendra souvent au cours des différentes études présentées et il est important de comprendre son rôle.

Lors de cette expérience, un groupe de personnes ayant été privé de sommeil pendant 36h et un groupe contrôle ont été étudiés afin de voir si l'absence de sommeil avant l'apprentissage influait sur la consolidation des informations apprises[105]. Cette absence de sommeil de 36h est loin d'être une situation physiologique mais a le mérite d'explorer le réel impact du manque de sommeil sur un apprentissage., et donc un réel manque de vigilance

Le groupe n'ayant pas dormi retient moins d'informations que le groupe ayant dormi avant la séance d'apprentissage et ce de manière significative. L'étude s'est aussi intéressée au type d'informations apprises. Cette moindre rétention vaut pour des informations « neutre » mais aussi pour des informations associées à des stimulus positifs. Cependant les informations accompagnées d'un stimulus négatifs sont aussi bien intégrées dans un groupe que dans l'autres. Ceci peut laisser penser que l'encodage se fait différemment suivant la connotation émotionnelle des informations encodées.

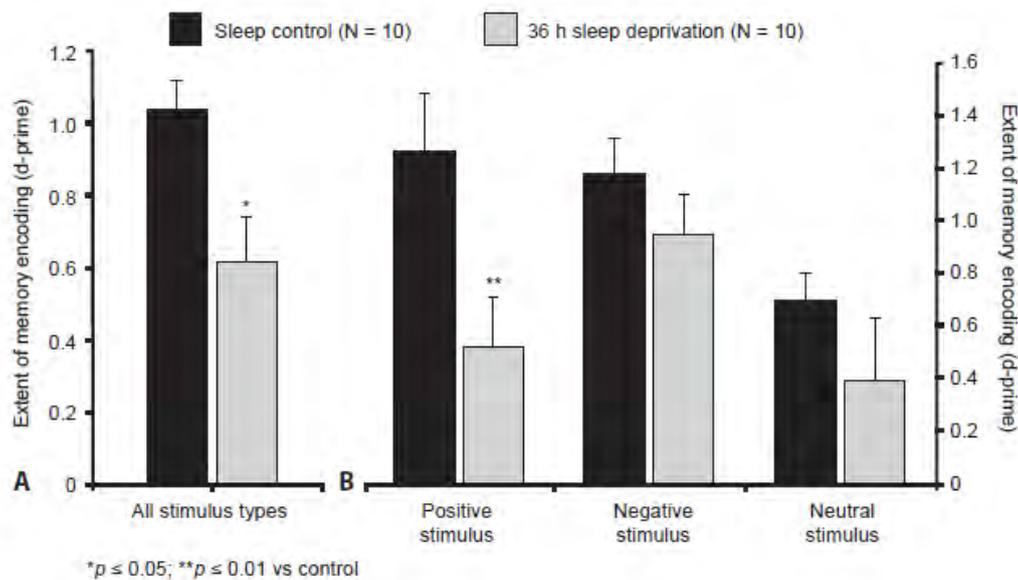


Figure 57 : Quantité d'informations encodées en fonction de la veille ou d'une privation de sommeil, avec ou non une stimulation positive/négative/neutre

M. P. Walker, « The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 5, n° 2 Suppl, p. S20-S26, avr. 2009.

2. Effet antérograde

L'effet antérograde des benzodiazépines est l'impact de leur activité sur la mémorisation d'informations présentées après la prise de traitement.

a. Mémoire déclarative

L'un des principaux effets documenté sur les benzodiazépines est leur impact antérograde sur la mémoire, [130] avec un impact majoritaire sur les systèmes d'encodage et de rappel mais semblent ne pas altérer les fonctions de consolidation, chez le rat[131], à nuancer chez l'Homme car elle pourrait avoir un impact sur la phase précoce de la consolidation[132]. L'impact antérograde signifie qu'elles empêchent la bonne mémorisation d'informations captées après la prise de traitement. Cependant des études mettant en avant des hypothèses similaires chez l'homme ont été faites sur des volontaires jeunes et sains, avec différentes molécules et des tests de mémoire faits dans différentes conditions, il est donc difficile de les comparer[130]. Elles ont pu quand même mettre en avant quels types de mémoire étaient affectées. La mémoire à court terme ne semble pas réellement impactée par ces

traitements[133]. La mémoire à long terme n'est pas touchée de la même manière selon ses sous parties. La mémoire sémantique ne semble pas atteinte. La mémoire procédurale serait quant à elle peu sensible aux traitements par benzodiazépines, au contraire la mémoire épisodique serait elle, la plus impactée.

Une étude menée par le laboratoire Rhone-Poulenc Rorer vient compléter les observations précédentes, l'équipe n'a pas réussi à prouver l'effet amnésiant des benzodiazépines, mais cela chez des personnes ayant déjà des troubles du sommeil[134]. Leur étude portait sur 368 individus avec des hommes et des femmes de différents âges, se considérant comme ayant un sommeil de mauvaise qualité. Ces derniers devaient s'auto-évaluer dans un questionnaire dense de près de 700 questions, afin de mettre en avant leur potentiels troubles mnésiques. Les sujets avaient des traitements psychotropes (antidépresseur, benzodiazépine) ou non voire pas de traitement. Cette étude comporte cependant quelques limites, les patients doivent s'auto évaluer dans un questionnaire de 700 items. Il est donc aisé de penser que les patients peuvent avoir répondu trop rapidement à certains items, à la fin du questionnaires les individus peuvent aussi être moins vigilants qu'au début. Il s'agit d'une auto-évaluation et donc difficilement comparable entre les individus tant la notion de troubles mnésiques peut être différente d'un individu à l'autre. En conclusion de ce questionnaire, les benzodiazépines n'avaient vraisemblablement pas d'impact sur la mémoire chez des patients présentant des troubles du sommeil. Le sommeil étant primordial pour la fixation des informations, il est possible que les BZD n'aient pas un impact sur la mémoire supérieur au manque de sommeil et donc leur réel impact passe inaperçu dans cette étude, tant la qualité de sommeil des patients au départ, est mauvaise.

De plus, les sujets anxieux et/ou déprimés ont généralement un sommeil de moins bonne qualité[135],[134]. Plusieurs individus (56%) prenaient des traitements antidépresseurs, des benzodiazépines ou du zopiclone durant l'étude et donc de par leur pathologie et leurs traitements, peuvent présenter des troubles cognitifs et mnésiques.

Il existe une réelle difficulté à prouver l'impact propres aux BZD sur la mémoire, tant il existe de phénomènes susceptibles de l'altérer in vivo.

Il a été montré que sous IVADAL (zolpidem), des troubles de la mémoire déclarative ont eu lieu le lendemain de la prise de 10 et 20mg, à type d'amnésie antérograde [128]. Les sujets ont eu des difficultés à restituer des informations qui leurs avaient été présentées lors du pic d'activité de la molécule. La prise de 20mg n'est pas une dose recommandée dans la prise en charge des insomnies, mais la dose de 10mg est la dose usuelle. Il est donc possible de retrouver ces troubles chez les patients prenant ce traitement. De plus, la dose recommandée de 5mg chez les patients âgées/fragiles n'est souvent pas respectées en pratique, ce qui expose d'autant plus les patients à des troubles de la mémoire.

Pour ce qui est du zolpidem et du zopiclone ils auraient un profil amnésiant quasi identique aux BZD [130] et présenteraient peu d'avantages thérapeutiques vis-à-vis du triazolam. L'étude portant sur cette information a comparé le zolpidem, le zopiclone et le diazépam et n'a pas montré de réelle différence entre ces trois molécules au niveau de leur impact sur la mémoire déclarative [130]. De plus, une étude portant sur l'eszopiclone, a mis en évidence qu'il n'impacterait pas l'expression de gène responsable de la plasticité cérébrale, durant une nuit de repos chez des souris[126]. Il se pourrait donc que le zopiclone non plus n'affecte pas l'expression de ces gènes, mais cela reste encore une hypothèse car les isomères ont parfois des activités différentes. De plus l'étude n'a été faite que sur une seule nuit sur des animaux, loin d'une prise chronique chez l'Homme.

Une étude sur le Flunitrazépam a mis en avant un impact antérograde de cette molécule sur la mémoire déclarative [123]. Les sujets devaient prendre aux deux premières nuits, un placebo, puis à la troisième nuit 1mg de flunitrazépam et 3 semaines plus tard lors de la quatrième nuit, 2mg de flunitrazépam. La prise des traitements est faite à 10h10, les cartes sont apprises à 10h40 et le rappel a lieu à 10h50, un dernier rappel a lieu le lendemain matin. La mémoire est évaluée par le test de mémoire de Hodai-shiki. Les deux semaines entre les prises de flunitrazépam permettent de dépasser la demi-vie du médicament afin d'enlever toute action de l'ancienne dose. L'impact antérograde est ici évalué car la mémorisation a lieu après la prise de flunitrazépam.

Il est à noter ici que la prise dans ce contexte reste ponctuelle mais, une dose de 2mg de flunitrazépam engendrerait des troubles de la mémoire et ce même 9h après la prise du

traitement. Ils auraient aussi mis en avant un lien entre ces troubles mnésiques et la diminution du taux de REM (*ce point sera réabordé ultérieurement*).

En ce qui concerne l'impact du triazolam sur la mémoire déclarative, il a été mis en évidence chez l'Homme, des déficits dose-dépendant dans le rappel de la mémoire déclarative[136]. L'étude a été menée en double aveugle sur 50 patients considérés en bonne santé sans trouble psychiatrique. Les sujets devaient apprendre 15 prénoms féminins (liste A), présentés pendant 10 secondes chacun, 30 minutes après, le placebo ou le traitement est injecté. 90 minutes après une liste de prénoms B est présentée dans les mêmes conditions. Pour terminer le test de rappel est effectué 20 minutes après la présentation de la liste B. Les sujets recevaient chaque jour de test 0.25mg/0.375mg/0.50mg de triazolam ou un placebo ceci dans un ordre randomisé (donc quatre journées de test).

Suite à cela, les résultats ont montré que le rappel de la liste A n'avait pas été affecté par la prise de traitement, quel qu'en soit le dosage, supposant donc que le triazolam n'a pas d'impact rétrograde. Pour la liste B en revanche, un déficit de rappel dose dépendant a pu être observé par rapport au groupe avec placebo, renforçant le fait que les benzodiazépines ont un réel impact sur l'acquisition des informations, reflet de l'impact antérograde. Il est à noter que dans cette étude, la prise de placebo n'impactait pas non plus le rappel de la liste A.

Cette fois chez une population pédiatrique de 40 enfants (4-10ans) en pré anesthésie, le midazolam a été observé comme induisant une amnésie antérograde[137], mais un potentiel impact rétrograde a été investigué. L'étude a été menée en double aveugle et les patients ont été randomisés entre un placebo d'injection intranasal d'eau et une injection intranasale de midazolam (0,2mg/kg), en plus de toutes les autres molécules permettant l'anesthésie. La difficulté et peut-être une des limites étant l'évaluation de la mémoire chez des enfants. A cet âge, le développement des capacités cognitives n'est pas le même chez chacun d'entre eux.

Pour évaluer la mémoire, ici épisodique, les enfants devaient mémoriser des cartes en préopératoires. Une première série de 16 cartes est présentée puis un rappel à lieu 5 minutes après afin d'établir les données de base. Les enfants reçoivent ensuite une dose de traitement ou le placebo et il leur est présenté une deuxième série de 16 cartes avant de partir en salle

d'opération. Le rappel des deux séries de 16 cartes à lieu 2 heures après l'opération en salle de réveil. Le rappel des 16 premières cartes avant la prise de midazolam permet d'étudier l'action rétrograde du midazolam quant aux 16 cartes prise après le traitement, elle permet d'évaluer l'action antérograde du midazolam.

Lors de cette étude les résultats du test ont été rapportés au niveau d'activité de l'individu, afin de montrer le réel impact de la molécule en elle-même et pas du manque de vigilance qu'elle entraîne et qui pourrait impacter la mémoire déclarative.

Les résultats ont montré une diminution du rappel statistiquement significative dans le groupe du midazolam par rapport au groupe contrôle, pour les 16 cartes présentées après la prise de midazolam soulevant ici l'implication du traitement dans l'amnésie antérograde.

L'oxazépam et le lorazépam semble engendrer aussi une amnésie antérograde de la mémoire épisodique, ajoutant ici du poids quant au fait que les benzodiazépines auraient un impact antérograde sur certains aspects de la mémoire déclarative, en particulier la mémoire épisodique[138].

b. Mémoire implicite

Les composants de la mémoire implicite ne sont pas atteints de la même manière, d'un point de vue antérograde. En effet l'amorçage semble altéré par certaines benzodiazépines comme le lorazépam mais semble épargné par l'oxazépam[138]. C'est ce qui ressort d'une étude en bras croisé. Cet impact de l'oxazépam reste cependant opposable à une autre étude plus précise en bras parallèle versus placebo, mettant bien en évidence une différence significative lors d'amorçages perceptifs sous oxazépam[139].

La mémoire procédurale quant à elle ne semble pas impacté, au moins de manière antérograde, ni par l'oxazépam ni pas le lorazépam[138].

3. Effet rétrograde

L'effet rétrograde est l'effet que pourrait avoir les benzodiazépines sur des informations présentées avant la prise du médicament.

a. Mémoire déclarative

Lors de l'étude sur la population pédiatrique et de l'impact du midazolam, l'équipe s'est aussi intéressé à l'impact rétrograde. *(Pour les conditions expérimentales, se référer à la partie précédente V.D.2)*. Les cartes mémorisées avant la prise du traitement permettent d'évaluer les effets rétrogrades du midazolam sur la mémoire déclarative et il n'y a pas de déficit de rappel dans le groupe prenant du midazolam. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe midazolam et le groupe contrôle sur le rappel des cartes avant la prise de traitement. L'impact rétrograde n'a pu être mis en évidence ici. La conclusion de l'étude est que le midazolam entraînerait une amnésie antérograde chez les enfants mais n'engendrerait vraisemblablement pas d'amnésie rétrograde.

Cependant pour l'évaluation de l'amnésie rétrograde le test de rappel a été fait sur les cartes mémorisées peu de temps avant l'anesthésie. Il est difficile d'imaginer que les enfants aient déjà intégré les informations au sein de la MLT après seulement quelques minutes de mémorisation *(précédemment, il a pu être vu que l'hippocampe pouvait se réactiver même après 24h afin de consolider les données acquises)*. Il aurait été intéressant pour l'évaluation de l'impact rétrograde du midazolam que les cartes aient été apprises par les enfants un jour avant l'anesthésie, afin qu'elles soient vraiment encodées/consolidées. D'autant que les benzodiazépines peuvent avoir un impact sur la consolidation précoce de la mémoire[132].

L'impact du zolpidem et du triazolam sur la consolidation de la mémoire par le sommeil sur une courte période semble négligeable. C'est ce qui est ressorti d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 43 volontaires sains qui ont dû prendre une simple dose de zolpidem ou triazolam ou de placebo sur un jour. Un groupe de 22 sujets a dormi et pris la dose le soir et l'autre groupe de 21 a reçu la dose le matin et a été maintenu éveillé[140]. Les sujets ont dû mémoriser une série de dix mots et sept symboles une heure avant la prise du traitement puis le rappel libre a été effectué 10h après la prise. Le rappel libre évalue plutôt la mémoire déclarative. Cette période de 10h permet de s'assurer que les concentrations plasmatiques de médicament soient très faibles, et s'il y a un problème de rappel ça ne serait pas dû au médicament encore présent lors des tests. Le DSST a aussi été effectué afin d'évalué la mémoire de travail. L'amnésie rétrograde est ici investiguée, ainsi que la capacité des

traitements à dérégler les mécanismes permettant la consolidation des informations lors du sommeil.

Les résultats ont d'abord montré une amélioration significative du nombre de symboles mémorisés après le sommeil dans les trois différents groupes (triazolam/zolpidem/placebo) par rapport au placebo-éveil, mais pas de variation significative pour ce qui est de nombre de mots encodés (dans le groupe veille ou sommeil). Ils n'ont cependant pas testé par rappel libre les groupes triazolam et zolpidem en condition d'éveil, seulement le placebo-éveil. De plus les résultats au DSST sont améliorés significativement après le sommeil dans les trois groupes sommeil, mais pas dans les conditions d'éveil.

Il semble que la présence de traitement n'impacte pas la consolidation de la mémoire déclarative après une nuit de sommeil dans cette expérience, puisque le nombre de symboles mémorisés n'est pas statistiquement différents entre le groupe contrôle et les groupes traitements après une nuit de sommeil. Dans cette expérience, ni le zolpidem, ni le triazolam ne semblent affecter le rappel libre des mots en comparaison avec le placebo[140], et ne semblent pas non plus empêcher l'amélioration de la performance au DSST après une nuit de sommeil.

Il est cependant important de noter que cette conclusion apparait pour une unique prise de traitement et qu'elle ne reflète pas une prise chronique comme il est souvent vu à l'officine. L'étude semble néanmoins rassurante sur l'impact rétrograde à court terme de ces traitements sur la mémoire déclarative (voir la mémoire à court terme par le DSST) au moins, mais ne permet pas d'évaluer les autres types de mémoire. L'impact antérograde n'est ici, pas mis en avant, et vient renforcer l'hypothèse que l'impact rétrograde des benzodiazépines sur la mémoire est négligeable. Il n'y a d'ailleurs sûrement pas dans cette étude, de modification de la mémorisation médiée par le sommeil puisque les benzodiazépines ne semblent en général pas avoir d'impact rétrograde, et dans les conditions expérimentales c'est bien ce versant qui ressort.

Dans l'étude de Weingartner , mais avec une expérience différente, l'équipe a pu mettre en avant l'absence d'impact rétrograde du triazolam sur les connaissances sémantiques déjà encodées[136].

b. Mémoire procédurale

Les benzodiazépines notamment le triazolam et le zolpidem ont été étudiés afin d'observer leur potentiel effet amnésiant rétrograde sur un apprentissage moteur. Des sujets sains ont été invités à mémoriser une séquence de FTT avant la prise de leur traitement et une nuit de sommeil. Ont été exclus les sujets ayant des traitements chroniques, des maladies psychiatriques ou des troubles du sommeil. Le sommeil permet habituellement d'améliorer l'encodage des apprentissages moteurs et ce de meilleure manière que lors de la veille[141].

En accord avec les études menées sur le triazolam précédemment citées[122], le temps de sommeil lent léger (stade I et II) est augmenté, ainsi que le temps de sommeil total en comparaison avec le placebo. Il a d'abord été montré une différence significative dans la réussite du test de mémoire procédurale chez les personnes sous triazolam par rapport au placebo. Leurs résultats étaient significativement plus mauvais avec la benzodiazépine, et ont une tendance statistique à être plus mauvaise aussi sous zolpidem (sans être significativement plus mauvaise), il y a donc ici un impact visible des traitements sur l'apprentissage moteur après une nuit de sommeil, et surtout un signe potentiel d'amnésie rétrograde.

Pour nuancer les résultats précédents, il est cependant délicat de valider la théorie de l'amnésie rétrograde dans ce genre de situation. Au même titre que l'expérience sur la population pédiatrique[137]. En effet, plusieurs chercheurs ont mis en avant le fait qu'il peut y avoir une interférence dans la consolidation des informations pouvant par la suite aboutir à un déficit de rappel et ce, même si le délai entre l'apprentissage et le rappel est plus important dans cette étude. C'est ce qui est parfois avancé dans ce type d'expérience, évoquant plutôt un impact antérograde sur la consolidation, puisque les informations peuvent-être répétées jusqu'à 24h dans l'hippocampe plutôt qu'un impact rétrograde sur l'encodage [133]. Ici les patients sont retestés au réveil, certes ce n'est pas lors de la phase d'encodage, mais on peut imaginer que la phase de consolidation est encore en cours.

Il faut rapprocher ces données de la pratique officinale et pour cela aussi soulever le mode de prise de ces traitements chez les patients chroniques. Ce n'est pas une prise ponctuelle et l'effet antérograde et rétrograde sont difficilement dissociable dans ce contexte. Avec certaines benzodiazépines à demi vie longue (comme le Bromazépam et le Lorazépam souvent

prescrits, possédant des demi-vies allant jusqu'à 20h), une sorte de « boucle » se met en place, avec une imprégnation journalière des benzodiazépines et ce pendant des mois voire des années. Chez ces patients l'encodage, la consolidation et le rappel sont soumis à une influence continue des benzodiazépines.

4. Effet Paradoxal et Facilitation rétrograde

Paradoxalement il a été observé que les benzodiazépines pourraient permettre un meilleur rappel d'informations encodées avant la prise du traitement. Quelques hypothèses ont été avancées, comme le fait que l'amnésie antérograde permettrait l'oubli d'informations récentes, entraînant moins d'interférences pour le rappel des informations anciennes. Le cerveau aurait alors moins d'informations à traiter et arriverait donc mieux à se focaliser sur des souvenirs anciens. Cette hypothèse a été abandonnée car le même résultat a été observé avec une prise de lorazépam[142], n'ayant pas entraîné d'amnésie antérograde. Il existe donc une autre raison pour laquelle les benzodiazépines pourraient améliorer le rappel d'informations anciennes, mais ceci n'est pas encore clairement élucidé. Il semblerait que cette facilitation rétrograde soit due à une meilleure réactivité aux indices facilitant le rappel d'anciennes informations, plus qu'à un meilleur rappel explicite en tant que tel[143], cette conclusion est tirée d'une étude randomisée en double aveugle sur quarante volontaires sains. Des phénomènes similaires ont pu être mis en évidence chez le rat[133].

Il ne faut pas non plus négliger l'effet anxiolytique des benzodiazépines pouvant même à de faibles doses, (1mg de lorazépam est une dose efficace pour lutter contre l'anxiété), lutter contre le stress qui est lui-même délétère pour la mémoire déclarative, en particulier lors du rappel[144].

Paradoxalement l'utilisation des benzodiazépines sur une courte durée de traitement chez des patients dépressifs sous antidépresseur permettrait d'améliorer la vitesse de traitement des informations [147]. Il est possible que cet aspect soit à rapprocher du point précédent.

5. Effets en lien avec le sommeil

En plus d'un effet pharmacologique sur la mémoire, les benzodiazépines pourraient aussi avoir un impact indirect via la déstructuration du sommeil précédemment évoquée. Il est

possible que la modification des durées des stades de sommeil puisse avoir un impact sur la mémoire épisodique. Il en est de même au niveau du sommeil paradoxal, une augmentation de sa latence d'apparition ainsi qu'une diminution de sa durée pourrait sûrement avoir un impact dans l'encodage de la mémoire sémantique et procédurale. Il est difficile de prouver cette notion, mais plusieurs hypothèses peuvent être avancées.

Les benzodiazépines augmentent le stade 2 mais aussi le nombre de fuseaux de sommeil en lien avec l'encodage[82]. De prime abord, il serait normal de penser que la mémorisation soit meilleure puisque des phénomènes permettant la mémorisation sont augmentés après la prise de traitement. Or, des troubles mnésiques apparaissent suite à la prise de traitement. Il semblerait donc que plus que le temps de sommeil en stade 2, se soient les phénomènes pharmacologiques présents lors de celui-ci, qui impactent la mémoire. Cette hypothèse a été appuyée par une équipe, pour reprendre l'expérience citée en *V.D.3.b*[141] Il est intéressant de soulever le lien entre la quantité de stade 2 et les performances au test moteur. En effet, le stade 2 augmente avec les traitements cités (pour rappel triazolam et zolpidem) et ce de manière significative par rapport au placebo. Sous triazolam il y a un lien direct entre l'augmentation du temps de stade 2 et les difficultés de rappel des informations motrices. Ils ont conclu que les modifications de la mémoire n'étaient pas forcément en lien avec l'augmentation du temps de stade 2 car cette observation n'a pas eu lieu sous zolpidem, alors que le stade 2 est aussi augmenté après la prise de cette molécule[141],[128]. L'effet qui explique ces troubles de restitution serait plus liés à des mécanismes pharmacologiques présents lors de ce stade, que liés à la durée du stade 2 en lui-même[145]. En effet, pour rappel le zolpidem est un agoniste préférentiel des sous unités $\alpha 1$, quand le triazolam est un agoniste non sélectif des récepteurs GABA-A, leurs effets peuvent donc différer.

Il semblerait que le zolpidem pourrait engendrer un déficit dans la consolidation de la mémoire dépendante du sommeil. L'étude soulevant ce point est une étude randomisée en double aveugle, montrant mais une véritable baisse significative dans la performance suite à l'injection de zolpidem avant la nuit de sommeil en comparaison avec le placebo ou le zaleplon (hypnotique non benzodiazépinique agoniste des récepteurs aux BZD)[146]. Les performances augmentent dans les 3 conditions mais sont moins importantes dans le groupe « zolpidem ».

Cette moindre amélioration de performance affecterait la mémoire déclarative et la mémoire procédurale.

Les déficiences de mémoire dose-dépendantes du Flunitrazépam observées dans l'étude de Mizaki[123] semblent être en lien avec la réduction du REM. En effet il a été mis en évidence une corrélation entre l'importance de la défaillance des rappels et la quantité réduite de REM sous flunitrazépam.

Il a été mis en évidence que les agonistes des récepteurs GABA-A, comme notamment les benzodiazépines, altèrent la création de PLT et DLT [147], et s'opposent donc physiologiquement à un bon encodage. Au point de vue des ondes cérébrales, l'injection des agonistes des Récepteurs GABA-A, in vitro, conduit à une diminution des SWR[4]. Pour rappel ces ondes hippocampiques tendent à réactiver les circuits neuronaux en post apprentissage et sont donc aussi en lien avec l'encodage. A contrario, l'injection d'inhibiteurs des récepteurs GABA-A conduit à une augmentation des SWR. Fait intéressant, le diazépam et le zolpidem n'ont pas les même effets sur ces SWR, en effet le diazépam diminue les SWR quand le zolpidem lui les augmente[148]. Le simple impact des traitements sur ces ondes ne suffit donc pas non plus à expliquer totalement ces phénomènes d'amnésie.

6. Quelles sont les causes de cet impact ?

Selon une hypothèse de Quevillon et al.[130] Les benzodiazépines interféraient lors de l'encodage. Ils ont alors fait en sorte que les patients encodent de manière différente afin de voir l'impact des BZD sur les résultats. Les sujets étaient sains sans antécédents de maladie neurologique ou psychiatrique, donc pas de biais lié à de potentielles pathologies ou de traitements psychotropes. Les rappels indicés ont été affectés après la prise de prazépam mais les rappels libres également, de plus ces mesures sont associées à une baisse de vigilance. Il semblerait alors qu'une partie de l'amnésie dû aux BZD puisse être due à une moindre vigilance. Ce qui pourrait se comprendre même de manière physiologique, il est plus difficile d'encoder lorsque l'attention n'est pas optimale. Cependant, les différents moyens d'encoder n'ont pas palliés au déficit dû à la prise de prazépam. L'hypothèse qui s'en est suivie a donc été que les BZD interféraient dans l'association entre l'information à mémoriser et son

contexte, à cause d'un encodage incomplet. Ils ont pu mettre en évidence que les patients prenant des BZD ont plus de mal à mémoriser des informations non sémantiquement reliées. Il ne s'agit pour l'instant que d'une hypothèse.

a. Rôle des récepteurs

Comme vu précédemment, il existe une grande variabilité des récepteurs GABA-A et notamment de la sous-unité α . Les sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 5$ sont vraisemblablement impliquées dans l'induction de l'amnésie antérograde des benzodiazépines. En effet, lors de test d'évitement passif, les souris ayant reçu une dose de midazolam, ont été moins performantes que les souris placebo. Ce schéma s'est reproduit lors de l'injection de zolpidem (ligand sélectif de la sous-unité $\alpha 1$) chez les souris [115].

Le test d'évitement passif consiste à mettre des souris dans un environnement où se situent deux compartiments, l'un allumé et l'autre éteint. Ces compartiments sont séparés par une porte et cette dernière sera ouverte au cours de l'expérience. De base les souris vont vers le cotés sombre afin de se réfugier, cependant lorsque la souris ira dans cette partie elle recevra un choc électrique. Cette expérience consiste à étudier la capacité de la souris à apprendre des informations. Plus elle mettra de temps à aller vers le côté sombre plus on peut penser que la souris a retenu les informations. Cette expérience est utile dans les études portant sur la mémoire, puisque qu'une molécule amnésiante viendra directement impacter le temps de passage des souris. Il permet d'analyser la mémoire explicite.

Pour étudier la spécificité des récepteurs ils ont réalisé un test d'évitement passif et un test du labyrinthe à bras radial, afin d'évaluer la mémoire des souris après injection de zolpidem ou midazolam plus flumazenil (antagoniste des récepteurs au benzodiazépines) ou β -CCt (antagoniste sélectif $\alpha 1$). Après injection de zolpidem plus antagoniste (flumazenil puis β -CCt), il n'y a pas eu une réversion complète de l'amnésie et les souris montraient toujours des signes de troubles mnésiques, contrairement au midazolam plus antagoniste). Cette expérience prouve que l'amnésie n'est pas seulement dû aux récepteurs $\alpha 1$, mais que plusieurs sous parties sont responsable de cette amnésie, notamment le $\alpha 5$.

La sous-unité $\alpha 5$ semble aussi être en lien avec les troubles liés à la mémoire procédurale[115]

Lors d'une autre étude [149] Des individus sains doivent apprendre quatre listes de mot. Un groupe doit le faire avant la prise de benzodiazépine et les autres après la prise de benzodiazépine ou placebo. Ensuite les individus devaient donner les mots présents sur cette liste une heure et demi après. Le rappel était de mauvaise qualité lorsque les individus ont pris le traitement avant l'apprentissage. Cependant le rappel de ceux qui ont appris les mots avant la prise des médicaments, était bon. Il semblerait donc que le stockage et le rappel des anciennes informations ne soient pas affectés tandis que la mémorisation de nouvelles informations semble plus difficile. Ces troubles sont proches de ce dû au syndrome de Korsakoff Le syndrome de Korsakoff peut dans certains cas servir de modèle d'analyse d'amnésie due aux benzodiazépines.

Tableau I		
TROUBLES COMPARÉS DE LA MÉMOIRE DANS LE SYNDROME DE KORSAKOFF ET L'AMNÉSIE INDUITE PAR LE DIAZÉPAM		
Formes de mémoire	Syndrome de Korsakoff	Amnésie due au diazépam
Mémoire rétrograde (faits anciens)	normale	normale
Mémoire antérograde (faits nouveaux)	altérée	altérée
Mémoire à court terme	normale	normale
Mémoire à long terme		
• épisodique (factuelle)	altérée	altérée
• sémantique (connaissances générales)	normale	normale
• procédurale (façon de faire)	normale	normale
• amorçage ⁽¹⁾	normal	normal
Conscience de l'amnésie	altérée	altérée

(1) On désigne par amorçage la facilitation du traitement d'un stimulus S, due au traitement préalable de S ou d'un stimulus sémantiquement proche.

Figure 58 : Tableau comparant les troubles mnésiques liés à la prise de benzodiazépines et ceux liés au Syndrome de Korsakoff

F. Sellal, « L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme ». 1995

On peut parler d'effets propres des benzodiazépines, mais aussi d'effets sur la vigilance et la vigilance est primordiale pour la prise d'informations. La vigilance n'est cependant pas la seule explication quant à l'amnésie, car les traitements opiacés abaissent la vigilance sans pour autant entraîner d'amnésie comparable aux benzodiazépines, ou dans de rares cas.

Les benzodiazépines entraînent une tolérance envers la sédation, au bout d'un certain temps de prise, les patients sont beaucoup moins sédatisés cependant cette tolérance ne s'applique pas à l'amnésie.

b. Rôle de la demi vie

L'impact à court terme est difficile à déterminer, bien que l'utilisation préconisée de ces traitements soit une courte durée, il existe quand même un risque d'atteinte mnésique. Il pourrait être facile de penser, qu'il est plus important sur des molécules à demi-vie longue que sur des molécules à demi-vie courte. Cependant cette hypothèse ne semble pas forcément très viable car la demi-vie du traitement n'a pas forcément de réel impact dans ce genre d'expérience. Les informations étant difficilement encodable à la base suite à la prise de traitement, le lendemain matin, même si la molécule a été éliminée, le rappel ne sera pas bon.

VI. Analyses du questionnaire

A. Contexte médical français

Afin de replacer le questionnaire relatif au rôle des pharmaciens dans le suivi et le sevrage des patients sous traitements anxiolytiques ou hypnotiques dans le contexte français. Il est important de mettre en avant certains chiffres permettant de mettre en avant le décalage entre les prescriptions et délivrances envers les recommandations. D'après l'ANSM La France se situe en Europe au 2ème rang de la consommation de benzodiazépines[150].

En 2015 117 millions de boîtes de benzodiazépines ont été vendues (131 millions en 2012).

13,4 % de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année

Le nombre de consommateurs de benzodiazépines a baissé de 5,7% entre 2012 et 2015 :

- le nombre de consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques a baissé de 3,8 %
- le nombre de consommateurs de benzodiazépines hypnotiques a baissé de 12,8%

65% des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes

L'âge médian des consommateurs est de 57 ans

La consommation des benzodiazépines augmente avec l'âge : 38,3 % des femmes de 80 ans et plus.

L'alprazolam est la benzodiazépine la plus utilisée chez les moins de 65 ans

Le traitement par benzodiazépine est initié à 82 % par un médecin généraliste

La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans environ 76 % des cas et inférieure ou égale à 12 semaines dans 89 à 90 % des cas.

De 2012 à 2014, 15% des nouveaux utilisateurs ont eu un premier épisode de traitement d'une durée non conforme avec les recommandations, parmi lesquels environ 2% de plus d'un an.

Le rapport de l'ANSM de 2017 est encourageant dans le sens où il met en avant les différentes diminutions de prescriptions et de consommation des benzodiazépines mais ne s'intéresse cependant pas au nombre d'anciens utilisateurs poursuivant leur traitement depuis de nombreuses années. Il met plutôt en avant les nouveaux utilisateurs et premiers épisodes de traitement. Celui de 2011 mettait en avant une durée médiane de traitement de 7 mois, pour la prise de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique avec plus de la moitié des patients traités depuis plus de 2 ans[151].

B. Rappels sur les règles de prescription et délivrance:

Les benzodiazépines et apparentés sont des traitements ayant des règles de prescription et de délivrance particulières puisqu'il existe un mésusage sur cette classe pharmaceutique. La plupart des benzodiazépines ont une durée de prescription limitée qui est de 12 semaines, c'est le cas pour le prazépam et le diazépam entre autres. Certaines benzodiazépines à visée hypnotique et leurs apparentés sont limités à 4 semaines (zopiclone, zolpidem). Depuis janvier 2017 le zolpidem est assimilé aux stupéfiants et nécessite une prescription sur ordonnance sécurisée pour permettre la délivrance.

Cas particulier, le clonazépam (Rivotril®), traitement pour l'épilepsie fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques ce depuis 2008, car il est détourné et utilisé à des fins récréatives ou criminelles. Au niveau européen ce plan a permis de mettre en place différentes actions comme la réduction du nombre de comprimés dans une boîte, une lettre d'informations aux prescripteurs et une étude sur l'impact du traitement. Pour permettre de réduire son utilisation dans la soumission chimique, à même de conduire au viol, le laboratoire Roche à colorer la solution en bleu. Au niveau national suite à ce plan, le clonazépam doit être initié par un neurologue ou pédiatres et suit la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée). Le renouvellement annuel doit être prescrit aussi par un de ces spécialistes. De plus cette molécule était largement utilisée hors-AMM pour insomnie ou prise en charge de la douleur[152]. Ces mesures ont permis la baisse de consommation du clonazépam de 84% en 5 ans[150].

Pour rappel, les hypnotiques ne doivent être prescrit seulement en cas d'insomnies aiguë et ne doivent en aucun cas être utilisés pour traiter quelqu'un quotidiennement[121].

Ces règles de prescriptions permettent aux médecins de revoir le patient régulièrement afin de réévaluer le traitement. Pour illustrer les durées de traitement en fonction de l'indication, la HAS a fait le tableau ci-dessous. Il est intéressant de voir que dans la durée totale, le temps de sevrage est aussi compté.

Indications		Durées *	
Troubles du sommeil	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à 4 semaines , y compris la période de réduction de posologie.	Insomnie occasionnelle : par exemple lors d'un voyage, durée = 2 à 5 jours.
			Insomnie transitoire : par exemple lors de la survenue d'un événement grave, durée = 2 à 3 semaines.
Anxiété	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.	
	Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.	

*Traitement aussi bref que possible. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Cela suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Figure 59 : Tableau récapitulant les durées de prescription des benzodiazepines selon les RCP

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf

C. Prise en charge de l'Insomnie

Afin de prendre en charge le plus précisément une insomnie, il est nécessaire de connaître quel type d'insomnie il s'agit (voir chapitre II.G). Toutes les insomnies ne sont pas à prendre en charge de manière médicamenteuse. De plus il peut être utile de passer par des traitements non médicamenteux pour certaines d'entre elles. Afin de permettre une meilleure prise en charge de l'insomnie, il existe un arbre décisionnel (*voir annexe 4 Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale p.161*).

D. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire se trouve en annexe page 157

Le questionnaire a été construit pour y répondre rapidement à l'officine, les questions sont simples et pour la plupart fermées afin d'aller à l'essentiel. Elles n'empêchent cependant pas la discussion au comptoir.

Il a pour but de mettre en lumière quels pourraient être les freins et les leviers au sevrage d'un patient sous benzodiazépines ou apparentés.

1. Les freins

Au niveau des potentiels freins on pourrait y trouver notamment :

- Le médecin qui n'a peut-être jamais pris le temps de parler de sevrage, étant le prescripteur, son rôle est primordial dans le sevrage.
- La méfiance envers le pharmacien qui pour certains patients n'est pas légitime à jouer un rôle dans leur prise en charge.
- La cause de la prise du traitement non réglée, le patient ressent donc toujours le besoin d'utiliser le médicament
- La difficulté d'arrêter le traitement suite au syndrome de sevrage.
- Le traitement fonctionne toujours aussi bien qu'a la première prise, le patient dans ce cas-là, ne verra pas forcément l'intérêt de l'arrêter.

2. Les leviers

Malgré des problématiques bien présentes qui pourraient empêcher la mise en place d'un sevrage ou même mettre en échec un sevrage, il existe un certain nombre de leviers qui peuvent être utilisés afin de mettre en place une prise en charge ou du moins sensibiliser les patients aux différents risques soulevés dans les parties précédentes.

- Le rôle du médecin, qui peut parfaitement assurer la mise en place d'un sevrage.

- Le rôle de l'entourage, les personnes proches du patient peuvent être ressource dans l'accompagnement du patient lors de son sevrage.
- Le pharmacien quant à lui, voit le patient parfois plus souvent que le médecin et pourrait être un acteur important de la prise en charge.
- Les effets à moyen/long terme peuvent être un argument de sevrage pour certains patients

3. Réflexion sur l'environnement des patients

Il était important de s'intéresser à l'environnement des patients pour analyser au mieux les réponses. Pour cela, la durée de prise de traitement est importante mais aussi la volonté de la personne à arrêter son traitement ou non.

Certaines règles hygiéno-diététiques sont connues afin de permettre un meilleur sommeil, cependant malgré un sommeil perturbé, certaines personnes n'ont pas changé leurs habitudes. C'est pourtant la première prise en charge.

On parle aussi de « rituel » avant d'aller se coucher, c'est un conditionnement au sommeil, un retour au calme. Cela permet un meilleur sommeil.

4. Résultats

31 personnes ont répondu au questionnaire, 4 personnes ont refusé. Les personnes qui ont refusé, l'ont fait de manière assez ferme. Il est donc difficile d'analyser la cause de ce refus mais certaines personnes semblaient craindre une forme de jugement de notre part.

- Les résultats des questions 1.1, 1.2 et 1.4 sont rassemblées dans le tableau ci-dessous

	Femme	Homme
Sexe	22	9
Age moyen (années)	59,4	
Age médian (années)	64,5	
Durée moyenne de prise (années)	10,9	
Médiane durée de prise (années)	10,0	
Durée maximale de prise (années)	30,0	

Figure 60 : Tableau récapitulant les données d'âge et de sexe de l'étude

o I.3

Les médicaments pris par les patients lors de ces études sont rassemblés dans le diagramme ci-dessous, sur 31 personnes il y a 45 lignes de traitement médicamenteux, expliqué par la prescription de plusieurs traitements à visé hypnotique et anxiolytique chez la même personne. Le zopiclone représente à lui seule 25% des traitements pris par les patients, en seconde position, l'alprazolam représente 20% des prises médicamenteuses. Ces deux benzodiazépines sont les plus représentées aussi au niveau national.

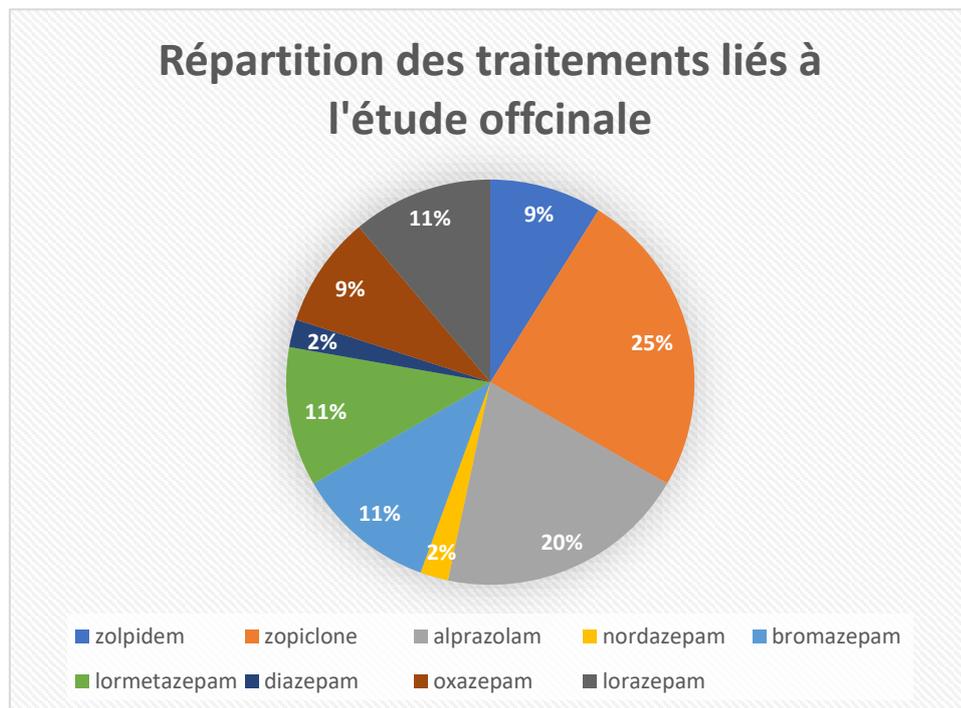


Figure 61 : Diagramme représentant la répartition des traitements rapportés par les patients lors de l'étude

o II.1

Oui 38,7 % Non 60,3 %

Près de 60% des personnes interrogées pensent que la cause qui les a menées à prendre ce type de traitement n'est pas réglée.

- II.2
77,4 % de personne ont tenté d'interrompre ou réduire le traitement
- II.3
80,6% pensent que le traitement est toujours aussi efficace
- II.4
61,3 % ont essayé une prise en charge non médicamenteuse.
- II.5
51,6 % ressentent des troubles mnésiques
- III.1
Sur 31 personnes, 21 (soit 67%) reconnaissent ne pas avoir été mises au courant par le médecin qu'un sevrage devra être mis en place lors de l'arrêt du traitement.
- III.2
58,1 % sont favorable à un accompagnement par le pharmacien lors du sevrage.
- III.3
Pour 93,5 %, l'entourage est au courant de la prise des traitements
- III.4
77% des personnes ont un rituel avant d'aller se coucher. Pour la totalité des patients, la mise en place d'un traitement à visée hypnotique n'a pas eu d'impact sur ce rituel, s'ils faisaient quelque chose avant il le font encore après la mise en place du traitement, et s'il ne faisait rien, le traitement n'a rien changé sur ce point.

5. Analyse

a. Rôle du pharmacien

On peut imaginer différents procédés qui permettraient un suivi des patients à l'officine. En effet, le patient se rend en général plus souvent à la pharmacie que chez son médecin traitant. Il pourrait être intéressant de proposer aux patients une délivrance fractionnée à l'image des stupéfiants, ceci étant basé sur une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. Cette idée n'a rien d'obligatoire mais pourrait être proposée et basée sur le volontariat des patients. Concrètement, un patient souhaite se sevrer d'un anxiolytique, le pharmacien pourrait lui délivrer une ou deux semaines de traitements afin d'éviter une consommation abusive.

Si la consommation du patient n'est pas excessive, mais qu'il n'arrive pas à passer le cap d'une diminution, le pharmacien pourrait le conseiller et être à l'écoute du patient lors des délivrances d'anxiolytique/hypnotique.

Il existe l'échelle ECAB qui permet d'apprécier la dépendance ou non, d'un patient, vis-à-vis des benzodiazépines. En fonction de la dépendance ou non, différentes solutions pourraient être avancées

Lors d'une forte dépendance, il est délicat de simplement diminuer la dose de benzodiazépine, en général, les plus prescrites ont une durée de vie courte et le syndrome de sevrage apparaît donc rapidement. Dans ce cas précis il serait intéressant de se rapprocher du prescripteur afin de prescrire une benzodiazépine à demi vie plus longue, comme le Diazépam. La demi vie étant plus longue, et ne comportant plus qu'une prise par jour, cela permet d'enlever une à deux prises par jour par rapport à un traitement sous Bromazépam ou Alprazolam par exemple. Le patient diminue donc son nombre de prise par jour, ce qui psychologiquement est une étape importante.

Selon le NICE, une personne est en capacité à arrêter les BZD si [153]:

- elle le souhaite
- est compliant et motivée

Et :

- a un support social adéquat
- n'a pas d'antécédent de complications à l'arrêt de médicaments
- peut être régulièrement revue

C'est bien sur ce dernier point où le pharmacien pourrait être un élément important dans le suivi du sevrage. Sur cette étude 58% des personnes interrogées sont favorable au soutien du pharmacien dans leur démarche de réduction ou d'arrêt de traitement. Il est évidemment conseiller de se rapprocher d'un spécialiste s'il y a un antécédent d'alcoolisme ou des troubles psychiatriques. Mais le pharmacien de par sa proximité et ses connaissances sur les molécules peut apporter un soutien précieux lors d'une initiation de sevrage.

b. Impact du médecin

Certains patients sont depuis longtemps avec le même médecin et ces molécules étaient beaucoup moins contrôlées il y a quelques années. Cependant avec les nouvelles règles de prescriptions et la vigilance accrue sur ces traitements, cela devrait encourager les prescripteurs à faire la démarche de réévaluer leur prescription. Un exemple frappant lors de cette étude peut illustrer cette partie. Une femme de 46 ans prend des traitements à visée hypnotiques depuis l'âge de 6 mois car elle ne faisait pas ses nuits étant nourrisson. A l'âge de 21 ans, son traitement de base a été changé pour du Temesta® 1mg le soir, qu'elle a toujours à l'heure actuelle. Il est très compliqué pour elle de se séparer de cette unique prise le soir, tant elle le prend depuis longtemps. 1mg de Temesta le soir reste une faible dose cependant, l'empreinte psychologique de ce traitement reste grand puisqu'elle ne peut dormir si elle ne le prend pas.

Il ne faut pas négliger une approche pluridisciplinaire dans cette démarche, si le patient se sent soutenu par différents acteurs de santé il aura d'autant plus de facilité à réussir son sevrage. Certains médecins sont très compétents sur cet aspect, des patients ont été mis au courant d'un futur sevrage et ça dès la mise en place du traitement. Il ne faut pas négliger le « poids du prescripteur » et le médecin est sûrement la personne la plus influente dans la démarche de sevrage.

c. Les alternatives

Les alternatives que les patients utilisent sont pour la plupart des accompagnements citées par le CENAS[154]. On peut citer la nutrition du sommeil, la perte de poids et l'hygiène de vie, les thérapies cognitivo-comportementales, la pharmacologie, et sophrologie.

Chez les patients questionnés, les alternatives sont :

L'hypnothérapie : Selon l'AFEHM, l'hypnothérapie peut être utile dans plusieurs circonstances et en particulier pour le sevrage des hypnotiques[155]. L'hypnose permet dans ce cas aux patients de se remettre dans des conditions d'endormissement quasi physiologique. Cela permet à l'individu de se réhabituer à s'endormir et ce par des suggestions de relaxation.

Psychothérapie : Dans le cadre des insomnies, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ont fait leur preuve. La technique associe un travail sur les croyances et les attitudes du patient face à son sommeil à des conseils pratiques afin de retrouver un sommeil réparateur[156]. Une des techniques consiste à faire remplir un agenda du sommeil au patient, afin d'aider le praticien à comprendre d'où vient son insomnie. La plupart du temps, la non connaissance de l'origine d'une insomnie est une grande cause d'anxiété chez les patients. La peur de ne pas dormir entraîne l'insomnie et vice versa.

Il a été prouvé lors d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo que les TCC sont efficaces contre les insomnies primaires et ce dès 6 semaines de traitement, les effets semblent perdurer sur 6 mois[157].

Activité physique : Elle peut être utile pour améliorer le sommeil, cependant bien souvent l'activité physique est faite le soir après la journée de travail. C'est quelque chose qui peut poser problème car elle maintient un éveil pendant plusieurs heures après l'arrêt. Le meilleur moment pour faire une activité sportive/physique serait le matin pour permettre à l'organisme de revenir au calme.

L'exercice physique aigu contribuerait à réduire l'anxiété et l'activité physique chronique réduirait les traits anxieux. Il y aurait donc un effet positif sur l'insomnie comportant une grande part d'anxiété[93]

Les résultats d'une méta-analyse ont conclu que l'exercice physique aigu n'avait pas d'effet sur la latence du sommeil ou sur la durée des éveils nocturnes. Cependant le temps total de sommeil est statistiquement légèrement augmenté (environ 10 minutes) comme le SOL d'environ (1,6 minutes). La latence d'apparition du SP est lui augmenté de 11,6 minutes et le SP est diminué de quelques minutes.

Pour ce qui est de l'activité physique chronique, une étude portant sur des sujets âgés présentant une insomnie primaire sans dépression ni démence ont dû s'entraîner pendant 16 semaines à raison de 3 ou 4 fois par semaine. Il a été mis en évidence une qualité subjective du sommeil améliorée, une latence du sommeil diminuée de 11,5 minutes versus placebo ainsi qu'un temps total de sommeil augmenté de 42 minutes [93].

Lithothérapie : Ce mode de prise en charge n'a été cité qu'une seule fois et bien qu'il n'y ait pas vraiment de preuve scientifique quant à l'action véritable des pierres vis-à-vis de l'organisme ; les patients essaient quand même ce genre de thérapie. Pour le patient en question il s'agissait là d'une thérapie de derniers recours après l'échec de différentes prises en charge

d. Rappels pour un bon sommeil

Selon l'INPES il y a quelques conseils pour avoir un bon sommeil[158] :

- Se lever à heure régulière si possible
- Aménager le réveil, mettre de la lumière, prendre une douche
- Respecter son corps et les signes de sommeil (bâillements, picotements des yeux)
- Eviter les stimulants comme la caféine, les cigarettes
- Evitez les repas trop copieux
- Ne pas faire d'activité physique avant le coucher
- La relaxation, la lecture peut être une technique pour se préparer au sommeil
- Avoir une température entre 18-20°C dans la chambre
- Evitez toutes stimulations auditives, visuelles ou intellectuelles et laisser ses pensées filer

C'est ce dernier point qui est important, bon nombre des sujets (environ un tiers), passent du temps devant la télé avant d'aller se coucher sans passer par une étape de retour au calme. Ces questionnaires ont été l'occasion de leur rappeler les règles simples pour un bon sommeil. En seconde position des rituels avant d'aller au lit arrive la lecture qui est une activité plus saine que la télévision ou l'ordinateur pour permettre à l'organisme de se préparer au sommeil.

e. Les troubles mnésiques

La moitié des personnes interrogées ressentent des troubles mnésiques notamment des difficultés à trouver certains mots lorsqu'ils font une phrase ou des difficultés d'apprentissage entre autres.

Les troubles mnésiques déclarés sont difficilement imputables au simple traitement par benzodiazépine dans cette étude. Certains sujets sont âgés et d'autres atteints de certaines pathologies psychiatriques. Il était au départ question d'exclure les patients ayant des troubles psychiatriques, car les insomnies sont des causes secondaires à leur pathologie, cependant en les incluant, l'échantillon de population était plus grand et donc plus représentatif de la population générale. Souvent ces patients étaient sous anti-dépresseurs ou thymorégulateurs. Cependant si leur traitement de fond est efficace, l'apport des benzodiazépines à long terme peut être réévalué.

f. Le paradoxe de certains résultats

On peut observer que 40% des personnes pensent que la cause de la prise de leur traitement est résolue, cependant ils continuent encore de le prendre, quelle est la cause de cette prise actuelle ?

Il existe plusieurs hypothèses, tout d'abord la subjectivité de la résolution du problème. Une prise d'anxiolytique après le décès d'une personne proche, peut se voir, néanmoins quand est-il possible de dire que le patient est passé outre ? Le médecin doit par son diagnostic pouvoir réévaluer la prise du traitement en accord avec le patient, cependant les patients ne sont pas toujours enclins à discuter avec les professionnels de santé. Certains médecins ne prennent pas non plus forcément le temps de se pencher sur la réévaluation de ce type de

traitement en particulier. Certaines personnes vont se penser guéries à tort ou inversement. Il est à noter que certains patients entrant dans l'étude souffrent de lourdes pathologies psychiatriques et les benzodiazépines ne sont pas simplement utilisées pour l'anxiété ou le sommeil mais aussi pour leur propriété sédatrice.

De plus, la dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces molécules est importante et bien que la cause ait été réglée les patients n'ont pas envie de l'arrêter. C'est compréhensible de leur point de vue puisque l'arrêt sera difficile et les patients auront sûrement un sommeil de moins bonne qualité, parfois aussi une anxiété retrouvée. Il est compliqué de motiver un patient dans cette démarche tant les effets du sevrage peuvent être difficiles à gérer.

La notion de « poids du prescripteur » précédemment évoquée peut une nouvelle fois être remise en avant, puisque souvent les patients vont prendre leur traitement parce que le médecin l'a prescrit, sans pour autant savoir ce pourquoi il est prescrit, ou quels sont les effets secondaires de ces molécules. La confiance envers le prescripteur est en général très forte, il n'est pas rare de voir des médecins traitants suivre un patient des dizaines voire des vingtaines d'années. C'est pour cette raison que le médecin reste l'acteur principal dans la mise en place d'un sevrage.

Il est aussi intéressant de souligner que 77% des sujets ont essayé d'arrêter ou de réduire leur traitement alors que 80% des participants le trouve toujours aussi efficace. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

Tout d'abord, le médecin et les patients peuvent avoir mis en place un sevrage, cependant ce n'est pas la majorité des cas ici puisque seulement 33% des patients interrogées ont reconnu que le médecin leur avait parlé de sevrage.

Le patient seul peut aussi avoir choisi de diminuer ses doses journalières en trouvant sa dose minimale efficace pour résoudre ses troubles du sommeil ou ses anxiétés. Certains patients prenaient des quarts de zolpidem afin de s'endormir alors que sur la prescription, le médecin préconisait « 1cp/j ». Cela permet de souligner la différence entre la prescription et la prise réelle des traitements (ou l'observance), si le patient prend toujours moins que la prescription

mais ne le dit pas au médecin, le médecin aura tendance à continuer à prescrire les mêmes doses.

g. Limites

On peut citer plusieurs limites à ce questionnaire, notamment :

- La taille de l'échantillon. En effet 31 personnes ne sont pas forcément représentatives de toute la population générale.
- L'étude a aussi été réalisée sur une seule officine, les prescripteurs sont donc souvent les mêmes.
- L'utilisation des questions fermées rendent l'interprétation statistiques plus faciles à utiliser cependant bien souvent, ce questionnaire a débouché sur une discussion de parfois plusieurs minutes afin de sensibiliser les patients à leur traitement et aider certains à entamer un sevrage.

VII. Sevrage

Selon l'ICD-10 qui est la classification internationale des maladies et des problèmes de santé, la dépendance est diagnostiquée si 3 des critères suivants sont retrouvés chez un patient : le craving (fort désir de prendre la drogue), difficulté à contrôler l'usage de la drogue, des symptômes de sevrage, la tolérance, négligence des plaisirs alternatifs ainsi que la prise persistante de la drogue bien que les conséquences puissent être dangereuses [117]. Ces critères se retrouvent aisément chez un patient sous benzodiazépines ou apparentés, notamment la difficulté à contrôler l'usage, la tolérance à la molécule et les symptômes de sevrage à l'arrêt de la prise.

A. Rôle du diazépam dans le sevrage

Il pourrait être imaginé en accord avec le médecin des paliers lors du sevrage qui pourraient être suivis par le pharmacien. D'après la HAS, on peut retrouver deux manières de sevrer un patient avec substitution par le diazépam ou sans substitution

1. Sans Substitution par le diazépam

La HAS recommande une diminution progressive par exemple 5 à 10% de la dose toutes les 1 à 2 semaines et peut prendre de quelques semaines à plusieurs mois voire plus d'un an. Le plus important est de ne pas faire de retour en arrière au niveau des doses, le patient doit diminuer de façon progressive et consolider son ressenti avant de passer au palier suivant. Les paliers et échéances peuvent être fixés à l'avance avec un professionnels de santé afin d'ajouter une motivation supplémentaire au patient.

2. Avec substitution

La substitution par le diazépam peut avoir une utilité chez un type de personne bien défini, prenant des molécules à action brève, ayant des difficultés à l'arrêt à cause d'une forte dépendance ou lorsque les médicaments de base ne permettent pas une réduction aisée des posologies comme l'alprazolam ou le lormétazépam (peu de dosage disponible). Le diazépam a une demi vie de 20 à 100h ce qui en fait une benzodiazépine à demi vie plutôt longue par rapport à l'alprazolam ou lormétazépam, ce qui est un avantage ici. En effet, le fait d'avoir une

de demi vie plus longue, permet de prendre moins de prise dans la journée. De pouvoir passer d'une prise multiple d'alprazolam à une prise simple de diazépam dans certains cas. L'intérêt est de diminuer le nombre de prise afin de jouer sur la dépendance psychique, le nombre de prise est moindre et psychologiquement cela peut être d'intéressant. Le manque se fait aussi moins ressentir car la molécule met plus de temps à être éliminée. Les équivalences de dose afin de permettre un changement de traitement peuvent être consulté sur un tableau en annexe, permettant de passer d'une dose de benzodiazépines à une dose de diazépam.

B. Les recommandations

Le sevrage se fait très progressivement et des recommandations britanniques font état d'un arrêt progressif et proposent des schémas d'arrêt (dose, durée pour chaque étape) sur plusieurs semaines. Une réduction de 50% de la dose initiale par semaine ou réduire la dose quotidienne de 10 à 25% toutes les deux semaines. La plupart des patient peuvent être sevrés en 4 à 8 semaines, cependant certains étant très dépendant demanderont des semaines de prise en charge supplémentaires[117].

Si les insomnies sont trop importantes lors du sevrage il peut être mis en place un traitement anti-dépresseur, comme la mirtazapine ou, la doxépine. Cependant ces traitements ne sont pas non plus anodins et possèdent des effets secondaires notamment atropiniques (bouche sèche, rétention urinaire, augmentation tension oculaire)[117].

Différents modes de prise en charge de la dépendance ont pu être mis en évidence suivant les situations rencontrées.

Table 5. Management of Benzodiazepine (BZD) Withdrawal.		
Situation	Treatment Approach	Level of Evidence
Approach to BZD dependence in general	Gradual withdrawal over a period of several weeks or months	High
Use of several BZDs or sedatives	Switch to use of only one BZD for detoxification (diazepam)	Good
Choice of BZD for detoxification	Switch to a long-acting BZD (diazepam)	Low
BZD withdrawal in a patient receiving opioid maintenance therapy	Adjustment of opioid dose to prevent opioid withdrawal; switch to a partial agonist (buprenorphine)	Good for adjustment of opioid dose; moderate for switch to partial agonist
Concomitant pharmacotherapy for BZD withdrawal	Carbamazepine, 200 mg twice a day	Moderate
Sleep disorders	Antidepressants, antihistaminergic drugs, melatonin; improved sleep hygiene, sleep restriction, relaxation techniques	Moderate
Other drugs for treatment of withdrawal symptoms	Pregabalin, gabapentin, beta-blockers; flumazenil	Low for pregabalin, gabapentin, and beta-blockers; experimental for flumazenil
Psychotherapy	Cognitive behavioral therapy and other approaches	Good

Figure 62 : Tableau résumant les différents niveaux de preuve de plusieurs approches de sevrage des benzodiazépines

Michael Soyka, M.D. March 23, 2017 N Engl J Med 2017; 376:1147-1157 DOI: 10.1056/NEJMra1611832

A noter que la manière de sevrer un patient le plus efficacement reste la décroissance de doses sur des semaines ou mois (avec un haut niveau de preuve). Une autre procédure possible dans le sevrage (avec un bon niveau de preuve) est de réduire le nombre de benzodiazépines consommées à une seule (diazépam). La psychothérapie, comme évoquée précédemment, est possible et possède un bon niveau de preuve, en matière d'efficacité.

VIII. Conclusion

Les benzodiazépines sont des traitements qui peuvent se révéler utiles mais dans des indications bien précises sur des temps d'utilisation courts. Il est maintenant documenté que les benzodiazépines ont un réel impact sur les phases du sommeil et que la sensation de meilleur sommeil n'est que subjective, car dans les faits le sommeil est déstructuré, impactant directement la mémoire des patients. Bien qu'il soit plus compliqué de prouver le réel impact de ces traitements dans les troubles mnésiques tant il y a de paramètres entrant en jeu à ce niveau, il est tout de même admis et prouvé que ces molécules modifient la manière d'encoder les informations et ce sur les plusieurs types de mémoire en particulier la mémoire épisodique et la mémoire procédurale. L'amnésie antérograde dans ces cas est plutôt bien renseignée. Il en est de même pour les apparentés qui semblent avoir aussi un réel impact négatif quant à la mise en place de la mémoire. La potentielle amnésie rétrograde est quant à elle plus difficile à prouver, un possible impact rétrograde pourrait exister sur la mémoire procédurale mais dans la manière dont sont présentées les études il existe toujours un doute sur le fait que l'amnésie ne soit pas au final une amnésie antérograde impactant la consolidation des informations. Pour s'assurer du réel impact mnésique des benzodiazépines, antérograde ou rétrograde il faudrait des études à plus grande échelle, sur une durée de prise de plusieurs semaines afin de se rapprocher du mésusage quotidien de ces molécules. De plus les pathologies chroniques, l'environnement biologique mais aussi le contexte socio culturel du patient influencent beaucoup la mémoire. Il est intéressant aussi de souligner que la modification du sommeil en elle-même peut agir sur la mémoire.

Il est donc nécessaire que les professionnels de santé soient sensibilisés aux risques liés à l'utilisation de ces traitements afin d'encadrer au mieux les patients lors de leur thérapie et les accompagner lors du sevrage. Le pharmacien a un réel rôle à avoir dans ce contexte de par sa proximité avec les patients et cela pourrait potentiellement donner lieu à une nouvelle mission pharmaceutique au même titre que les bilans de médication.

Bibliographie/sources

- [1] « Bilan de la consommation des benzodiazépines en France », *Addictauvergne*, 11-sept-2017. .
- [2] Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White, *Neurosciences*, 5e édition. De Boeck Supérieur, 2015.
- [3] Jean-françois Vibert, Alain Sebillé, Marie-Claude Lavallard-Rousseau, François Boureau, Leonor Mazières, *Neurophysiologie: De la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. 2011.
- [4] B. Rasch et J. Born, « About Sleep's Role in Memory », *Physiol. Rev.*, vol. 93, n° 2, p. 681-766, avr. 2013.
- [5] T. Roth, T. Roehrs, R. Wittig, et F. Zorick, « Benzodiazepines and memory. », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 18, n° S1, p. 45S-49S, 1984.
- [6] M. Nishihara *et al.*, « Echoic Memory: Investigation of Its Temporal Resolution by Auditory Offset Cortical Responses », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 8, août 2014.
- [7] B. Croisile, « Approche neurocognitive de la mémoire », *Gerontol. Soc.*, vol. 32 / n° 130, n° 3, p. 11-29, nov. 2009.
- [8] H. Ögmen et M. H. Herzog, « A New Conceptualization of Human Visual Sensory-Memory », *Front. Psychol.*, vol. 7, juin 2016.
- [9] G. Sperling, « The information available in brief visual presentations. », *Psychol. Monogr. Gen. Appl.*, vol. 74, n° 11, p. 1-29, 1960.
- [10] A. Alshahrani, « Comparison of Three Models Dealing with Working Memory and Its Dimensions in Second Language Acquisition », *Int. J. Appl. Linguist. Engl. Lit.*, vol. 7, n° 1, p. 38, déc. 2017.
- [11] A. Baddeley, « Working Memory: Theories, Models, and Controversies », *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 63, n° 1, p. 1-29, 2012.
- [12] Guillaume Thierry et Jean-François Démonet, « La Mémoire : Approche par l'Imagerie Fonctionnelle », *Thérapie*, 2000.
- [13] A. Mollière, « Remaniement et étalonnage d'un protocole évaluant la mémoire de travail chez des enfants de CE2-CM1-CM2 », p. 171.
- [14] J. Jaeger, « Digit Symbol Substitution Test », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 38, n° 5, p. 513-519, oct. 2018.
- [15] « Le modèle de Cowan ». [En ligne]. Disponible sur: http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2001.vieillard_s&part=181581. [Consulté le: 08-sept-2019].
- [16] B. Desgranges et F. Eustache, « Les conceptions de la mémoire déclarative d'Endel Tulving et leurs conséquences actuelles », *Rev. Neuropsychol.*, vol. Volume 3, n° 2, p. 94-103, 2011.
- [17] R. S. Rosenbaum *et al.*, « The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory », *Neuropsychologia*, vol. 43, n° 7, p. 989-1021, janv. 2005.
- [18] P. Piolino, « Mémoire autobiographique : modèles et évaluations », *Confront. Psychiatr.*, nov. 2000.
- [19] C. Giulioli, « Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé ».
- [20] Département de Gérontologie – Hôpital NORD – CHU de CLERMONT-FERRAND, « DETECTION PRECOCE DE LA DEMENCE ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sgca.fr/outils/similisaacs.pdf>. [Consulté le: 19-oct-2019].
- [21] Institut national d'excellence en santé et en service sociaux, « test de l'horloge Outil de repérage psychométrique rapide appréciant plusieurs fonctions cognitives ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_FicheOutil_Test_horloge.pdf. [Consulté le: 19-oct-2019].

- [22] [En ligne]. Disponible sur: http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2006.thomas_antérieur_c&part=122527. [Consulté le: 19-mars-2019].
- [23] D. L. Schacter et R. L. Buckner, « Priming and the Brain », *Neuron*, vol. 20, n° 2, p. 185-195, févr. 1998.
- [24] [En ligne]. Disponible sur: http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2010.banet_a&part=371616. [Consulté le: 15-mars-2019].
- [25] « Mémoire épisodique et mémoire sémantique : du patient amnésique KC à la démence sémantique | Cairn.info ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2014-2-page-87.htm>. [Consulté le: 20-août-2019].
- [26] V. L. Corte, « Systèmes de mémoire et distorsions mnésiques: approches neuropsychologique et neurophysiologique ».
- [27] Jaffard Robert, « La mémoire déclarative et le modèle de Squire », vol. Volume 3, p. 83-93, févr. 2011.
- [28] E. Tulving et D. M. Thomson, « Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. », *Psychol. Rev.*, vol. 80, n° 5, p. 352-373, 1973.
- [29] E. Lesbarguères et B. Bontempi, « Mécanismes de consolidation de la mémoire: Importance de l'étiquetage précoce des neurones du néocortex », *médecine/sciences*, vol. 27, n° 12, p. 1048-1050, déc. 2011.
- [30] J. S. Simons et H. J. Spiers, « Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 4, n° 8, p. 637-648, août 2003.
- [31] L. R. Squire et S. M. Zola, « Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, n° 24, p. 13515-13522, nov. 1996.
- [32] B. Leonard, D. Amaral, L. Squire, et S. Zola-Morgan, « Transient memory impairment in monkeys with bilateral lesions of the entorhinal cortex », *J. Neurosci.*, vol. 15, n° 8, p. 5637-5659, août 1995.
- [33] « La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? » [En ligne]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4597/MS_2003_01_118.html?sequence=15&isAllowed=y#R13. [Consulté le: 02-nov-2019].
- [34] M. P. Lafontaine et S. Lippé, « Le cortex préfrontal et le processus d'apprentissage : caractérisation d'un rôle critique », *Rev. Neuropsychol.*, vol. Volume 3, n° 4, p. 267-271, 2011.
- [35] S. N. Haber, « Corticostriatal circuitry », *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 18, n° 1, p. 7-21, mars 2016.
- [36] G. Albouy et P. Maquet, « Hippocampe, striatum et séquences », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 11, p. 921-922, nov. 2008.
- [37] A. D. Wagner, B. J. Shannon, I. Kahn, et R. L. Buckner, « Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval », *Trends Cogn. Sci.*, vol. 9, n° 9, p. 445-453, sept. 2005.
- [38] G. H. Diering et R. L. Huganir, « The AMPA receptor code of synaptic plasticity », *Neuron*, vol. 100, n° 2, p. 314-329, oct. 2018.
- [39] K. J. O'Riordan, N.-W. Hu, et M. J. Rowan, « Physiological activation of mGlu5 receptors supports the ion channel function of NMDA receptors in hippocampal LTD induction in vivo », *Sci. Rep.*, vol. 8, mars 2018.
- [40] « Régulation de la veille et du sommeil : les acteurs moléculaires », *Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps*, 10-oct-2011. .
- [41] B. E. Jones, « Arousal systems », *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, vol. 8, p. s438-451, mai 2003.
- [42] A. Bridoux et C. Monaca, « Sommeil normal et neurobiologie – Normal sleep and neurobiology », *Lett. Pharmacol.*, vol. 24, n° 1, p. 7, mars 2010.

- [43] R. E. Brown, R. Basheer, J. T. McKenna, R. E. Strecker, et R. W. McCarley, « CONTROL OF SLEEP AND WAKEFULNESS », *Physiol. Rev.*, vol. 92, n° 3, p. 1087-1187, juill. 2012.
- [44] M. Jouvet, « Sleep and Serotonin: An Unfinished Story », *Neuropsychopharmacology*, vol. 21, n° 1, p. 24-27, août 1999.
- [45] A. Rancillac, « Serotonin and sleep-promoting neurons », *Oncotarget*, vol. 7, n° 48, p. 78222-78223, nov. 2016.
- [46] R. Ursin, « Serotonin and sleep. », *Sleep Med. Rev.*, vol. 6, n° 1, p. 55-69, 2002.
- [47] W.-M. Qu, X.-H. Xu, M.-M. Yan, Y.-Q. Wang, Y. Urade, et Z.-L. Huang, « Essential Role of Dopamine D2 Receptor in the Maintenance of Wakefulness, But Not in Homeostatic Regulation of Sleep, in Mice », *J. Neurosci.*, vol. 30, n° 12, p. 4382-4389, mars 2010.
- [48] J. D. Miller, J. Farber, P. Gatz, H. Roffwarg, et D. C. German, « Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and walking in the rat », *Brain Res.*, vol. 273, n° 1, p. 133-141, août 1983.
- [49] « Mécanismes du sommeil paradoxal ». [En ligne]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/sleep_94/sleepf.php. [Consulté le: 08-oct-2019].
- [50] « Le rêve - La régulation biochimique du cycle veille-sommeil ». [En ligne]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/la_recherche/regulation.php. [Consulté le: 15-juin-2019].
- [51] T. Gallopin *et al.*, « Identification of sleep-promoting neurons in vitro », *Nature*, vol. 404, p. 992-995, 2000.
- [52] C. Cirelli, M. Pompeiano, et G. Tononi, « Neuronal Gene Expression in the Waking State: A Role for the Locus Coeruleus », *Science*, vol. 274, n° 5290, p. 1211-1215, nov. 1996.
- [53] K. Tully et V. Y. Bolshakov, « Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity », *Mol. Brain*, vol. 3, p. 15, mai 2010.
- [54] M. D. Schwartz et T. S. Kilduff, « THE NEUROBIOLOGY OF SLEEP AND WAKEFULNESS », *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 38, n° 4, p. 615-644, déc. 2015.
- [55] Y.-W. Liu, J. Li, et J.-H. Ye, « Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus », *J. Physiol.*, vol. 588, n° 21, p. 4103-4116, 2010.
- [56] E. J. Nestler, S. E. Hyman, D. M. Holtzman, et R. C. Malenka, « Widely Projecting Systems: Monoamines, Acetylcholine, and Orexin », in *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 3^e éd., New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015.
- [57] Z.-L. Huang *et al.*, « Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 17, p. 9965-9970, août 2001.
- [58] R. Szymusiak, N. Alam, T. L. Steininger, et D. McGinty, « Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preopticanterior hypothalamic neurons in rats », *Brain Res.*, vol. 803, p. 178-188, 1998.
- [59] S. Kumar, S. Rai, K.-C. Hsieh, D. McGinty, M. N. Alam, et R. Szymusiak, « Adenosine A2A receptors regulate the activity of sleep regulatory GABAergic neurons in the preoptic hypothalamus », *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 305, n° 1, p. R31-R41, juill. 2013.
- [60] T. S. Kilduff, B. Cauli, et D. Gerashchenko, « Activation of Cortical Interneurons During Sleep: An Anatomical Link to Homeostatic Sleep Regulation? », *Trends Neurosci.*, vol. 34, n° 1, p. 10-19, janv. 2011.
- [61] V. Mitchell *et al.*, « Rôle de la galanine dans le contrôle hypothalamique de la reproduction », [/data/revues/00034266/00620005/461_2/](#), févr. 2008.
- [62] D. Kroeger *et al.*, « Galanin neurons in the ventrolateral preoptic area promote sleep and heat loss in mice », *Nat. Commun.*, vol. 9, oct. 2018.
- [63] Y. Oishi, Z.-L. Huang, B. B. Fredholm, Y. Urade, et O. Hayaishi, « Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, n° 50, p. 19992-19997, déc. 2008.

- [64] S. Satoh, H. Matsumura, F. Suzuki, et O. Hayaishi, « Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, n° 12, p. 5980-5984, juin 1996.
- [65] P. Torterolo *et al.*, « Melanin-Concentrating Hormone (MCH): Role in REM Sleep and Depression », *Front. Neurosci.*, vol. 9, déc. 2015.
- [66] H. Dardente et N. Cermakian, « Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée », *médecine/sciences*, vol. 21, n° 1, p. 66-72, janv. 2005.
- [67] E. Louiset, « Perturbation du rythme circadien du cortisol », *Corresp. En Métabolismes Horm. Diabètes Nutr.*, p. 5, 2009.
- [68] B. Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », *Médecine Sommeil*, vol. 6, n° 1, p. 12-24, janv. 2009.
- [69] J. Słomko et P. Zalewski, « The circadian rhythm of core body temperature (Part I): The use of modern telemetry systems to monitor core body temperature variability », *Pol. Hyperb. Res.*, vol. 55, août 2016.
- [70] I. Bur, « Implication de l'horloge circadienne dans le contrôle des pulsatilités endocrines », p. 154.
- [71] L. S. Chertman, G. R. Merriam, et A. Y. Kargi, « Growth Hormone in Aging », in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D. L. Trencce, A. Vinik, et D. P. Wilson, Éd. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [72] S. W. Hughes et V. Crunelli, « Thalamic Mechanisms of EEG Alpha Rhythms and Their Pathological Implications », *The Neuroscientist*, vol. 11, n° 4, p. 357-372, août 2005.
- [73] R. Boyce, S. Williams, et A. Adamantidis, « REM sleep and memory », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 44, p. 167-177, juin 2017.
- [74] « Theta Oscillations in the Hippocampus », *Neuron*, vol. 33, n° 3, p. 325-340, janv. 2002.
- [75] « Septo-hippocampal pathway necessary for dentate theta production », *Brain Res.*, vol. 165, n° 1, p. 13-22, avr. 1979.
- [76] « The dichotomy between low frequency and delta waves in human sleep: A reappraisal », *J. Neurosci. Methods*, vol. 293, p. 234-246, janv. 2018.
- [77] N. Maier, V. Nimmrich, et A. Draguhn, « Cellular and Network Mechanisms Underlying Spontaneous Sharp Wave-Ripple Complexes in Mouse Hippocampal Slices », *J. Physiol.*, vol. 550, n° 3, p. 873-887, août 2003.
- [78] C. King, D. A. Henze, X. Leinekugel, et G. Buzsáki, « Hebbian modification of a hippocampal population pattern in the rat », *J. Physiol.*, vol. 521, n° 1, p. 159-167, nov. 1999.
- [79] T. Nakashiba, D. L. Buhl, T. J. McHugh, et S. Tonegawa, « Hippocampal CA3 Output Is Crucial for Ripple-Associated Reactivation and Consolidation of Memory », *Neuron*, vol. 62, n° 6, p. 781-787, juin 2009.
- [80] « Hypnagogic hallucinations: Causes, symptoms, and treatment », *Medical News Today*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321070.php>. [Consulté le: 07-nov-2019].
- [81] Z. Clemens, D. Fabó, et P. Halász, « Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles », *Neuroscience*, vol. 132, n° 2, p. 529-535, janv. 2005.
- [82] D. Ulrich, « Sleep Spindles as Facilitators of Memory Formation and Learning », *Neural Plast.*, vol. 2016, p. 1-7, 2016.
- [83] « Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 44, p. 20-27, juin 2017.
- [84] E. Tasali, R. Leproult, D. A. Ehrmann, et E. V. Cauter, « Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans », p. 6.

- [85] « La physiologie du sommeil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php>. [Consulté le: 10-oct-2018].
- [86] « Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic–cholinergic to a GABAergic–glutamatergic hypothesis », *J. Physiol.-Paris*, vol. 100, n° 5-6, p. 271-283, nov. 2006.
- [87] « Schéma du sommeil paradoxal ». [En ligne]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/schema7.php. [Consulté le: 15-juin-2019].
- [88] « Les fonctions du sommeil paradoxal ». [En ligne]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/encyclo_universalis/fonction2.php. [Consulté le: 11-juin-2019].
- [89] D. Ono et A. Yamanaka, « Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle », *Neurosci. Res.*, vol. 118, p. 74-81, mai 2017.
- [90] T. Mochizuki, A. Crocker, S. McCormack, M. Yanagisawa, T. Sakurai, et T. E. Scammell, « Behavioral State Instability in Orexin Knock-Out Mice », *J. Neurosci.*, vol. 24, n° 28, p. 6291-6300, juill. 2004.
- [91] « Les horloges biologiques ». [En ligne]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/horloges.php>. [Consulté le: 20-juin-2019].
- [92] M. A. Bonmati-Carrion *et al.*, « Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 15, n° 12, p. 23448-23500, déc. 2014.
- [93] François Duforez et Damien Leger, « Effets de l'activité physique sur le sommeil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/97/?sequence=39>. [Consulté le: 08-sept-2019].
- [94] Cenas, « Insomnies et trouble du sommeil : explications », *Cenas*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cenas.ch/le-sommeil/troubles-du-sommeil/insomnie-trouble-du-sommeil/>. [Consulté le: 05-août-2019].
- [95] S. Gais *et al.*, « Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, n° 47, p. 18778-18783, nov. 2007.
- [96] R. Stickgold et M. P. Walker, « Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation », *Sleep Med.*, vol. 8, n° 4, p. 331-343, juin 2007.
- [97] R. Boyce, S. Williams, et A. Adamantidis, « REM sleep and memory », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 44, p. 167-177, juin 2017.
- [98] Susan J., « Sleep to Remember | Journal of Neuroscience ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.jneurosci.org/content/37/3/457.long>. [Consulté le: 29-janv-2019].
- [99] S. C. Berens et A. J. Horner, « Theta Rhythm: Temporal Glue for Episodic Memory », *Curr. Biol.*, vol. 27, n° 20, p. R1110-R1112, oct. 2017.
- [100] G. Rauchs, F. Bertran, M. Gaubert, B. Desgranges, et F. Eustache, « Liens entre sommeil et mémoire au fil de la vie », *Rev. Neuropsychol.*, vol. 3, n° 1, p. 33-40, avr. 2011.
- [101] « The relationships between memory systems and sleep stages - RAUCHS - 2005 - Journal of Sleep Research - Wiley Online Library ». [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x>. [Consulté le: 26-oct-2019].
- [102] B. Rasch, S. Gais, et J. Born, « Impaired Off-Line Consolidation of Motor Memories After Combined Blockade of Cholinergic Receptors During REM Sleep-Rich Sleep », *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, n° 7, p. 1843-1853, juin 2009.
- [103] O. P. Hornung, F. Regen, H. Danker-Hopfe, M. Schredl, et I. Heuser, « The Relationship Between REM Sleep and Memory Consolidation in Old Age and Effects of Cholinergic Medication », *Biol. Psychiatry*, vol. 61, n° 6, p. 750-757, mars 2007.
- [104] S. J. Sara, « Sleep to Remember », *J. Neurosci.*, vol. 37, n° 3, p. 457-463, janv. 2017.
- [105] M. P. Walker, « The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 5, n° 2 Suppl, p. S20-S26, avr. 2009.

- [106] S. Vahdat, S. Fogel, H. Benali, et J. Doyon, « Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI », *eLife*, vol. 6, 11 2017.
- [107] B. Giri, H. Miyawaki, K. Mizuseki, S. Cheng, et K. Diba, « Hippocampal Reactivation Extends for Several Hours Following Novel Experience », *J. Neurosci.*, vol. 39, n° 5, p. 866-875, janv. 2019.
- [108] S. J. Sara, « Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering », *Learn. Mem.*, vol. 7, n° 2, p. 73-84, janv. 2000.
- [109] R. F. Helfrich *et al.*, « Bidirectional prefrontal-hippocampal dynamics organize information transfer during sleep in humans », *Nat. Commun.*, vol. 10, août 2019.
- [110] J. Born, B. Rasch, et S. Gais, « Sleep to remember », *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry*, vol. 12, n° 5, p. 410-424, oct. 2006.
- [111] R. M. Sachser *et al.*, « Forgetting of long-term memory requires activation of NMDA receptors, L-type voltage-dependent Ca²⁺ channels, and calcineurin », *Sci. Rep.*, vol. 6, mars 2016.
- [112] G. B. Feld, P. P. Weis, et J. Born, « The Limited Capacity of Sleep-Dependent Memory Consolidation », *Front. Psychol.*, vol. 7, 2016.
- [113] INSERM, « Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>. [Consulté le: 06-août-2019].
- [114] « GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions », *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 6, n° 1, p. 18-23, févr. 2006.
- [115] M. M. Savić, D. I. Obradović, N. D. Ugrešić, et D. R. Bokonjić, « Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stages and Types Versus Binding-Site Subtypes », *Neural Plast.*, vol. 12, n° 4, p. 289-298, 2005.
- [116] Pr SIMON Nicolas, « Les médicaments de demain : focus sur le système GABAergique ».
- [117] M. Soyka, « Treatment of Benzodiazepine Dependence », *N Engl J Med*, vol. 376, p. 1147-1157, mars 2017.
- [118] Dr M.F. Vecchierini, « Evolution du sommeil avec l'âge ».
- [119] « Approche pratique de l'insomnie en gériatrie : de la plainte au traitement - Revue Médicale Suisse ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-494/Approche-pratique-de-l-insomnie-en-geriatrie-de-la-plainte-au-traitement>. [Consulté le: 13-juill-2019].
- [120] CIRRIIS, « Comment calculer l'efficacité du sommeil ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.cirris.ulaval.ca/sites/default/files/documents/Produits%20de%20la%20recherche/Insomnie_MCOuellet/evaluer/Insomnie/Comment%20calculer%20l%27efficacit%C3%A9%20du%20sommeil.pdf. [Consulté le: 24-juill-2019].
- [121] « Sommeils et Insomnies ». [En ligne]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/print.php. [Consulté le: 25-nov-2018].
- [122] « Benzodiazepine effects on human sleep eeg spectra: A comparison of triazolam and flunitrazepam », *Life Sci.*, vol. 63, n° 8, p. 675-684, juill. 1998.
- [123] K. Misaki *et al.*, « Effect of Flunitrazepam on sleep and memory », *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 52, p. 327-332, juin 1998.
- [124] H. van Lier, W. H. I. M. Drinkenburg, Y. J. W. van Eeten, et A. M. L. Coenen, « Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats », *Neuropharmacology*, vol. 47, n° 2, p. 163-174, août 2004.
- [125] sanofi-aventis Canada Inc, « IMOVANE (Zopiclone) », Monographie, sept. 2018.
- [126] D. Gerashchenko, R. K. Pasumarthi, et T. S. Kilduff, « Plasticity-Related Gene Expression During Eszopiclone-Induced Sleep », *Sleep*, vol. 40, n° 7, juill. 2017.
- [127] « Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women – A randomized, double-blind cross over study », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 92, p. 81-86, juin 2018.

- [128] sanofi-aventis Canada Inc, « PRODUCT MONOGRAPH IVADAL (zolpidem tartrate) 10 mg Tablets Hypnotic Agent », Monographie, juill. 2011.
- [129] P. L. Franzen, G. J. Siegle, et D. J. Buysse, « Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation », *J. Sleep Res.*, vol. 17, n° 1, p. 34-41, 2008.
- [130] France Quevillon et Marc-André Bédard, « Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées », *Benzodiazépines Santé Ment. Santé Soc.*, vol. Volume 28, n° 2, Fall 2003.
- [131] « Midazolam impairs acquisition and retrieval, but not consolidation of reference memory in the Morris water maze », *Behav. Brain Res.*, vol. 241, p. 198-205, mars 2013.
- [132] A. C. McKay et J. W. Dundee, « EFFECT OF ORAL BENZODIAZEPINES ON MEMORY », *Br. J. Anaesth.*, vol. 52, n° 12, p. 1247-1257, déc. 1980.
- [133] D. Beracochea, « Anterograde and Retrograde Effects of Benzodiazepines on Memory », *ScientificWorldJournal*, p. 1460-1465, nov. 2006.
- [134] M. P. McAndrews, L. Kayumov, R. Phillipson, et C. M. Shapiro, « Self-report of memory and affective dysfunction in association with medication use in a sample of individuals with chronic sleep disturbance », *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 15, n° 8, p. 583-587, déc. 2000.
- [135] Y.-Q. Wang, R. Li, M.-Q. Zhang, Z. Zhang, W.-M. Qu, et Z.-L. Huang, « The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression », *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 13, n° 4, p. 543-553, juill. 2015.
- [136] H. J. Weingartner *et al.*, « Specific memory and sedative effects of the benzodiazepine triazolam », *J. Psychopharmacol. (Oxf.)*, vol. 7, n° 4, p. 305-315, juill. 1993.
- [137] R. S. Twersky, J. Hartung, B. J. Berger, J. McClain, et C. Beaton, « Midazolam Enhances Anterograde but not Retrograde Amnesia in Pediatric Patients », *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.*, vol. 78, n° 1, p. 51-55, janv. 1993.
- [138] J. Martin, A. Matthews, F. Martin, K. Kirkby, J. Alexander, et B. Daniels, « Effects of lorazepam and oxazepam on perceptual and procedural memory functions », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 164, n° 3, p. 262-267, nov. 2002.
- [139] S. E. Buffett-Jerrott, S. H. Stewart, et M. D. Teehan, « A further examination of the time-dependent effects of oxazepam and lorazepam on implicit and explicit memory », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 138, n° 3, p. 344-353, juill. 1998.
- [140] J. Meléndez *et al.*, « Zolpidem and triazolam do not affect the nocturnal sleep-induced memory improvement », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 181, n° 1, p. 21-26, août 2005.
- [141] P. T. Morgan, J. H. Kehne, K. J. Sprenger, et R. T. Malison, « Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in humans », *J. Sleep Res.*, vol. 19, n° 1p2, p. 157-164, mars 2010.
- [142] S. E. File, E. Fluck, et E. M. Joyce, « Conditions under which lorazepam can facilitate retrieval », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 19, n° 4, p. 349-353, août 1999.
- [143] M. T. Fillmore, T. H. Kelly, C. R. Rush, et L. Hays, « Retrograde facilitation of memory by triazolam: effects on automatic processes », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 158, n° 3, p. 314-321, nov. 2001.
- [144] G. S. Shields, M. A. Sazma, A. M. McCullough, et A. P. Yonelinas, « The Effects of Acute Stress on Episodic Memory: A Meta-Analysis and Integrative Review », *Psychol. Bull.*, vol. 143, n° 6, p. 636-675, juin 2017.
- [145] P. T. Morgan, J. H. Kehne, K. J. Sprenger, et R. T. Malison, « Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in humans », *J. Sleep Res.*, vol. 19, n° 1p2, p. 157-164, mars 2010.
- [146] J. M. Hall-Porter, P. K. Schweitzer, R. D. Eisenstein, H. A. H. Ahmed, et J. K. Walsh, « The Effect of Two Benzodiazepine Receptor Agonist Hypnotics on Sleep-Dependent Memory Consolidation », *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 10, n° 01, p. 27-34, janv. 2014.

- [147] S. del Cerro, M. Jung, et G. Lynch, « Benzodiazepines block long-term potentiation in slices of hippocampus and piriform cortex », *Neuroscience*, vol. 49, n° 1, p. 1-6, juill. 1992.
- [148] E. Koniaris, P. Drimala, E. Sotiriou, et C. Papatheodoropoulos, « Different effects of zolpidem and diazepam on hippocampal sharp wave—ripple activity in vitro », *Neuroscience*, vol. 175, p. 224-234, févr. 2011.
- [149] F. Sellal, « L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme ». [En ligne]. Disponible sur:
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2342/MS_1995_11_1519.pdf?sequence=1
. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [150] Nathalie Richard, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France », ANSM, avr. 2017.
- [151] Philippe Cavalié et Nathalie Richard, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France », ANSM, janv. 2012.
- [152] « RIVOTRIL - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL>. [Consulté le: 22-nov-2019].
- [153] HAS, « fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf. [Consulté le: 25-août-2019].
- [154] « Insomnies et trouble du sommeil : explications - CENAS ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cenas.ch/le-sommeil/troubles-du-sommeil/insomnie-trouble-du-sommeil/>. [Consulté le: 26-août-2019].
- [155] « Troubles du sommeil | AFEHM ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hypnose-medicale.com/troubles-du-sommeil/>. [Consulté le: 26-août-2019].
- [156] « Thérapie comportementales contre les troubles du sommeil - CENAS ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cenas.ch/prestations-clinique-du-sommeil/therapies-troubles-du-sommeil/therapies-comportementales/>. [Consulté le: 26-août-2019].
- [157] J. D. Edinger, W. K. Wohlgemuth, R. A. Radtke, G. R. Marsh, et R. E. Quillian, « Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Chronic Primary Insomnia: A Randomized Controlled Trial », *JAMA*, vol. 285, n° 14, p. 1856, avr. 2001.
- [158] INPES, « Mieux dormir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/07/mieux-dormir-inpes.pdf>. [Consulté le: 15-sept-2019].

Liste des figures

- Figure 1 : Modèle de Baddeley (2000)
- Figure 2 : Schéma représentant les cubes utilisés pour le test de Corsi
- Figure 3 : Test du DSST
- Figure 4 : Modèle de Cowan
- Figure 5 : Tableau représentant le test TEMPau
- Figure 6 : Image du TNI-93
- Figure 7 : Le modèle séquentiel de l'apprentissage d'Atkinson et Shiffrin
- Figure 8 : Modèle SPI de Tulving
- Figure 9 : Modèle à entrées multiples de Hodges et al.
- Figure 10 : Modèle MNESIS
- Figure 11 : Modèle de la mémoire selon Squire
- Figure 12 : Vue latérale du lobe temporal gauche
- Figure 13 : Image d'une vue latérale et dorsale de l'hippocampe
- Figure 14 : Vue latérale et ventrale de l'amygdale
- Figure 15 : Vue latérale du cortex préfrontal
- Figure 16 : Exemple d'interaction entre les différentes régions cérébrale lors de l'encodage d'information visuelles
- Figure 17 : Vue latérale et ventrale du striatum
- Figure 18 : Vue latérale de l'aire de Broca (gauche) et de Wernicke (droite)
- Figure 19 : Vue latérale et médiale (précunéus) du lobe Pariétal
- Figure 20 : Schéma représentant la génération d'une PLT
- Figure 21 : Représentation de PPSE avant et après une PLT
- Figure 22 : Schéma représentant les stades du sommeil
- Figure 23 : Image représentant la formation réticulée
- Figure 24 : Image montrant les noyaux du raphé, vue latérale (gauche)
- Figure 25 : Photographie d'une coupe transversale des noyaux du raphé (droite)
- Figure 26 : Coupe transversale du tronc cérébral au niveau du pont rostral (gauche)

- Figure 27 : Coupe sagittale du cerveau (droite)
- Figure 28 : Image Photographique du cerveau et du pont (violet) en vue ventrale (en haut) et de l'hémisphère droit en vue sagittale médiane (en bas)
- Figure 29 : Représentation des interactions entre les neuromédiateurs des systèmes de veille
- Figure 30 : Image représentant la localisation du VLPO au sein de l'encéphale
- Figure 31 : Graphique représentant le pourcentage de temps passé en SP, SOL ou éveil en fonction de l'injection de CGS-21680 ou non
- Figure 32 : Graphique représentant le temps de latence du SOL et du SP ainsi que le pourcentage d'onde delta en fonction de l'injection ou non de CGS-21680
- Figure 33 : Graphique représentant la concentration sanguine de cortisol (en nmol/L) en fonction de l'heure de la journée, ici chez des femmes
- Figure 34 : Schéma représentant les étapes conduisant à la synthèse de mélatonine
- Figure 35 : Représentation des Ondes beta
- Figure 36 : Représentation des Ondes alpha
- Figure 37 : Représentation des Ondes Thêta
- Figure 38 : Représentation des Ondes Delta
- Figure 39 : EEG montrant les complexe K et les spindles
- Figure 40 : Le modèle « flip/flop »
- Figure 41 : Représentation des interactions entre l'oscillateur fort/faible et le sommeil
- Figure 42 : Quantité de séquences mémorisées lors du FTT après un rappel lors de la veille et un après une nuit de sommeil
- Figure 43 : Représentation du fonctionnement de l'optogénétique
- Figure 44 : Schéma représentant la quantité de mots rappelés avec ou sans stimulation lors du sommeil
- Figure 45 : Diagramme représentant la quantité de mot rappelé avec ou sans odeur
- Figure 46 : IRM du cerveau avec l'activation de l'hippocampe
- Figure 47 : Tableau résumant les relations entre les phases de sommeil et les types de mémoire
- Figure 48 : Structure Chimique de base d'une benzodiazépine

- Figure 49 : Représentation du récepteur GABA-A et de sa variabilité
- Figure 50 : Classification des différentes sous unités alpha en fonction de leur activité
1er partie
- Figure 51 : Classification des différentes sous unités alpha en fonction de leur activité
2e partie
- Figure 52: Schéma du récepteur GABA-B
- Figure 53 : Représentation des différentes phases du sommeil d'un individu de 17 ans et
de 81 ans
- Figure 54: Tableau comparatif du vieillissement normal et pathologique
- Figure 55 : Tableau récapitulant les temps de sommeil en fonction de la prise d'un
traitement ou non (ici Triazolam)
- Figure 56 : Tableau récapitulant les temps de sommeil en fonction de la prise d'un
traitement ou non (ici le flunitrazépam)
- Figure 57 : Quantité d'informations encodées en fonction de la veille ou d'une privation
de sommeil, avec ou non une stimulation positive/négative/neutre
- Figure 58: Tableau comparant les troubles mnésiques liés à la prise de benzodiazépines
et ceux liés au Syndrome de Korsakoff
- Figure 59: Tableau récapitulant les durées de prescription des benzodiazepines selon les
RCP
- Figure 60 : Tableau récapitulant les données d'âge et de sexe de l'étude
- Figure 61 : Diagramme représentant la répartition des traitements rapportés par les
patients lors de l'étude
- Figure 62 : Tableau résumant les différents niveaux de preuve de plusieurs approches de
sevrage des benzodiazépines

Annexes

1. Echelle ECABp.156

Addictauvergne.fr

2. Questionnaire relatif au rôle du pharmacien dans le suivi et le sevrage des patients sous traitements anxiolytiques ou hypnotiques.....p.157

3. Modalité d'arrêt des BZD.....p.159

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf

4. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale.....p.161

https://www.has-sante.fr/portail/upload/plication/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_synthese_des_recommandations.pdf

5. PQSI.....p.164

Centre de la vigilance et du sommeil, Hôtel dieu, Paris

6. Tableau comparatif des Benzodiazépines.....p.170

<https://www.benzo.org.uk/freman/index.html>

Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines : Echelle ECAB

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 :

Question	Vrai	Faux
1 - Où que j'aile, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi		
2 - Ce médicament est pour moi comme une drogue		
3 - Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament		
4 - J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament		
5 - J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament		
6 - J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament		
7 - Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade		
8 - Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer		
9 - Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête		
10 - Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin		

Cotation : attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)

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 %.



Questionnaire relatif au rôle du pharmacien dans le suivi et le sevrage des patients sous
traitements anxiolytiques ou hypnotiques

Madame, Monsieur

Dans le cadre de ma thèse de Docteur en Pharmacie, je réalise une étude portant sur l'impact des traitements anxiolytiques/hypnotiques sur le sommeil et la mémoire ainsi que le rôle que le pharmacien pourrait avoir dans un potentiel sevrage. Ainsi, il serait intéressant d'avoir votre avis sur quelques questions afin d'analyser au mieux le contexte et les attentes sur ces traitements. Ce questionnaire est totalement anonyme.

Je vous remercie de prendre quelques minutes pour me permettre d'avancer dans mon travail.

I. Critères généraux

1. Homme Femme
2. Age : 18-24 25-39 40-49 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99
3. Médicaments pris pour se détendre ou dormir ?
Seresta/Stilnox/Imovane/Lysanxia/Xanax/ autres :
4. Depuis combien de temps ?

II. Le traitement

1. La cause de la prise de ce traitement a-t-elle été réglée (sans la citer) ? OUI - NON
2. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'interrompre votre traitement ? OUI - NON
3. Selon vous, votre traitement est-t-il toujours aussi efficace ? OUI - NON
4. Avez-vous établi d'autres prises en charge de votre trouble (exercice physique, changement d'habitudes, d'alimentation, psychothérapie, ...) ?
.....
5. Ressentez-vous des difficultés à apprendre ou à vous souvenir d'évènements personnels depuis que vous prenez ce traitement, par rapport à avant la prise de ce traitement ?
OUI - NON

III. L'Accompagnement

1. La notion de sevrage a-t-elle été abordée par le médecin lors de la mise en place du traitement ? OUI - NON

2. Accepteriez-vous que le pharmacien vous accompagne dans l'arrêt ou la réduction de votre traitement ? OUI - NON
3. Votre entourage est-il au courant que vous prenez ces traitements ? OUI - NON
4. Aviez-vous un « rituel » précédant le coucher avant de prendre ce traitement ? Le continuez-vous actuellement ? (Ex : lire, regarder la télé, écouter de la musique, autres) :
.....

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé

Cordialement

SAUVAGEOT Valentin

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

Octobre 2007

OBJECTIF

Proposer des stratégies pour faciliter l'arrêt des benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés à l'ensemble des médecins amenés à renouveler une prescription de ces médicaments chez un patient âgé de plus de 65 ans

METTRE EN PLACE UNE STRATÉGIE D'ARRÊT DE BZD

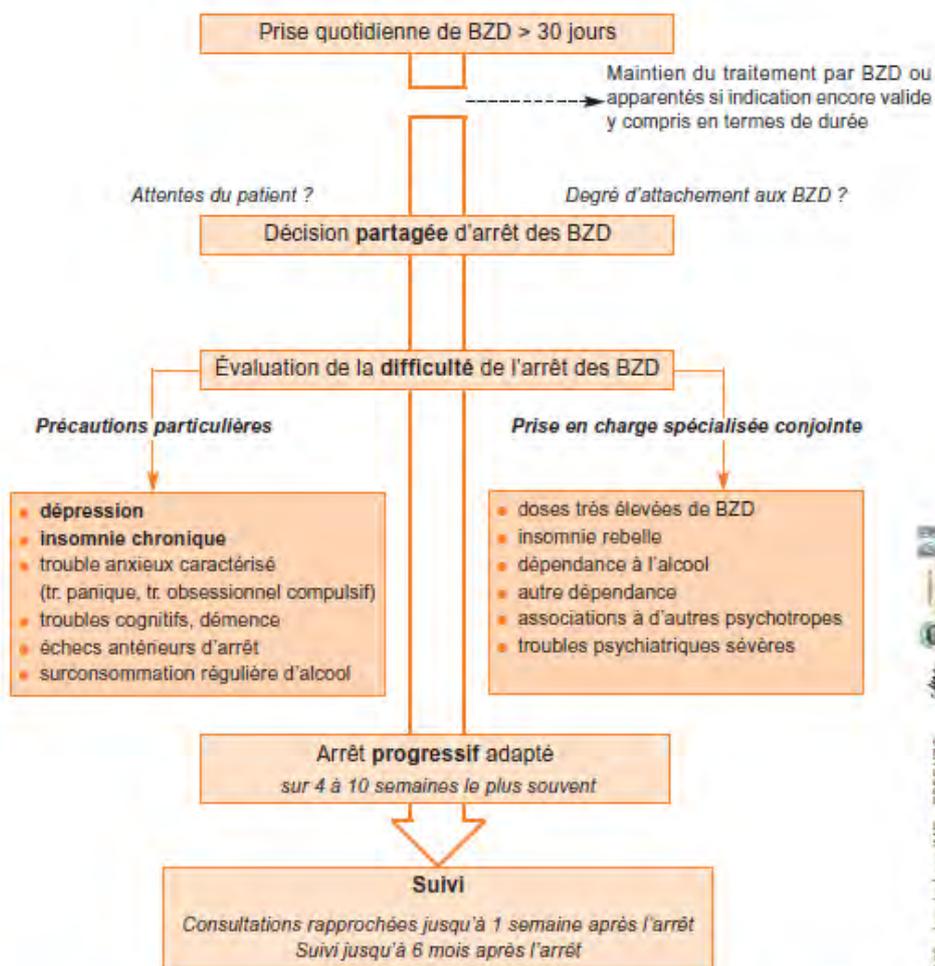
- Dès l'instauration d'un traitement :
 - expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt progressif du fait des risques.
- Devant toute demande de renouvellement :
 - s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.
- Chez tout patient âgé traité quotidiennement depuis plus de 30 jours :
 - proposer une stratégie d'arrêt de la consommation si l'indication n'est plus valide.
- Au moment d'entreprendre un arrêt :
 - évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques ;
 - distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière.

Messages clés

- L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée allant de quelques semaines à plusieurs mois.
- L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de BZD. Mais l'obtention d'une diminution de posologie est un résultat favorable.
- Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le patient âgé.
- Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire.

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans

Démarche du médecin traitant en ambulatoire



Un ensemble d'outils d'amélioration et d'évaluation des pratiques sur la prescription chez le patient âgé est à disposition sur le site de la HAS www.has-sante.fr dans le cadre du programme « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » (PMSA).

HAS

Ce document présente les points essentiels des recommandations professionnelles :
« Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé » – Recommandations pour la pratique clinique – octobre 2007.
Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité sur www.has-sante.fr





Recommandations pour la pratique clinique

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

Synthèse des recommandations

Décembre 2006

Avec le partenariat méthodologique
et le concours financier de la

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Synthèse des recommandations

PRINCIPES GÉNÉRAUX

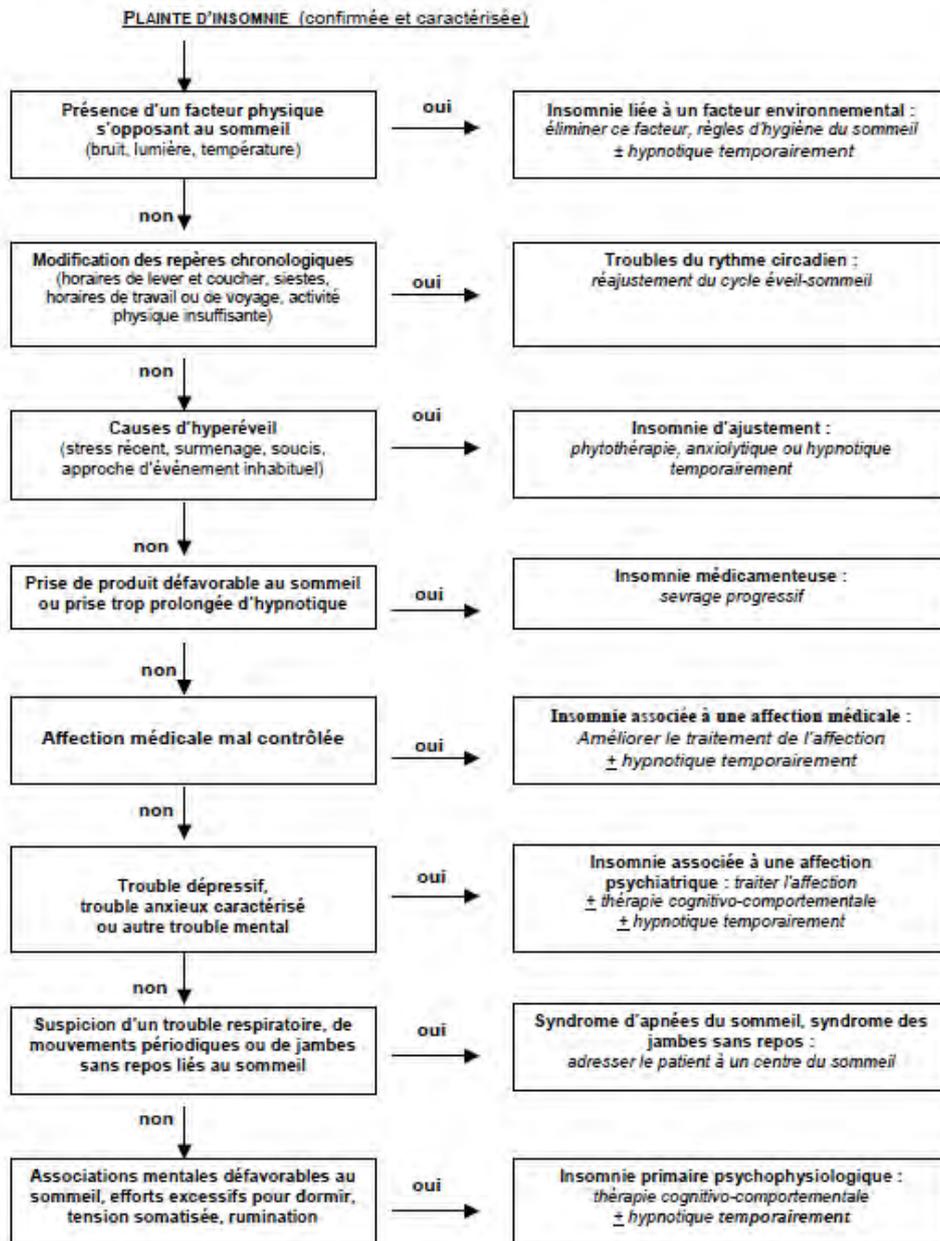
DIAGNOSTIC	Consacrer à la plainte d'insomnie le temps d'une consultation
	Le diagnostic d'insomnie est essentiellement clinique et porte sur l'ensemble du cycle éveil-sommeil
	Le principal critère différentiel entre insomnie d'ajustement et insomnie chronique est l'existence d'une situation de stress
	La majeure partie des insomnies chroniques est liée à une pathologie dépressive ou anxieuse Une insomnie isolée est fréquemment le symptôme avant-coureur d'un état dépressif
RECOURS A UN SPÉCIALISTE DU SOMMEIL	Seulement en cas d'insomnies atypiques, rebelles ou liées à d'autres troubles du sommeil
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES	Elles doivent comporter de façon générale :
	<ul style="list-style-type: none"> - un ensemble de règles élémentaires d'hygiène du sommeil - une régulation du cycle veille-sommeil avec renforcement de l'éveil diurne - un suivi programmé avec réévaluation périodique de la situation, quel que soit le traitement
	En cas d'insomnie d'ajustement :
	<ul style="list-style-type: none"> - dédramatiser la situation, assurer un soutien psychologique - si nécessaire, un traitement pharmacologique, par sédatif, anxiolytique ou hypnotique, qui doit être le plus léger et le plus bref possible
	En cas d'insomnie chronique :
	<ul style="list-style-type: none"> - outre le traitement de la pathologie éventuellement associée, - le traitement préférentiel de l'insomnie en première intention est, dans la mesure du possible, une thérapie comportementale ou une psychothérapie - réserver la prescription d'hypnotique au cas de recrudescence temporaire de l'insomnie, de façon ponctuelle, après réévaluation de la situation du patient

CONSIGNES PRATIQUES

DIAGNOSTIC	Identifier la nature de la plainte (type, ancienneté, fréquence, sévérité ; répercussions diurnes ; traitements utilisés)
	S'appuyer sur un plan d'évaluation, un agenda du sommeil, l'arbre décisionnel <i>[ci-joint]</i>
PRESCRIPTION D'UN HYPNOTIQUE	CRITÈRES DE CHOIX
	<ul style="list-style-type: none"> - le profil d'insomnie du patient, l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique) - le délai d'action du produit (Tmax) et sa durée, liés à la dose et à la demi-vie - les effets résiduels diurnes, le type d'activités pouvant être pratiquées au décours de la prise du produit - le risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes
	ERREURS À ÉVITER
	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire ou renouveler un hypnotique de façon systématique - associer deux anxiolytiques ou deux hypnotiques - prescrire un hypnotique en cas de pathologie respiratoire - arrêter brutalement un traitement hypnotique <p>L'effet rebond peut être limité ou évité par le choix de produits à demi-vie courte ou moyenne, à la plus faible dose efficace, et une diminution progressive de la dose</p>
	INFORMER LES PATIENTS dès la prescription sur :
	<ul style="list-style-type: none"> - la durée du traitement, le respect de la dose prescrite, l'heure de la prise, le délai d'action du produit, les effets résiduels possibles, les modalités d'arrêt du traitement, les effets indésirables à l'arrêt - le délai à respecter à partir de la prise d'hypnotique pour pouvoir exercer des activités requérant vigilance et adresse (conduite automobile ou de machines, travaux de précision)
SEVRAGE DES HYPNOTIQUES	Toujours progressif, sa durée peut s'étendre sur plusieurs mois (utilisateurs de longue durée) :
	<ul style="list-style-type: none"> - réduire les doses par paliers de ¼ de comprimé - instaurer un suivi attentif, y compris après arrêt total de l'hypnotique
CHOIX D'UNE THÉRAPIE	Choisir entre les deux méthodes comportementales praticables en soins primaires (mais peu répandues en France) : le contrôle du stimulus et la restriction du temps de sommeil
PERSONNES ÂGÉES	<ul style="list-style-type: none"> - Éviter des traitements hypnotiques intempestifs (différencier les modifications physiologiques du sommeil des insomnies avérées) - Si l'hypnotique paraît nécessaire, choisir des produits à demi-vie courte et à demi-doses - Veiller au risque d'interactions médicamenteuses en cas de polymédication, surtout par psychotropes ou antalgiques majeurs

SFTG - HAS (Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique)/Décembre 2006

ARBRE DÉCISIONNEL
(inspiré de M. Billiard. *Quotidien du Médecin*)



SFTG - HAS (Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique) Décembre 2006



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, **0** voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
- Très bonne = **0** Assez bonne = **1** Assez mauvaise = **2** Très mauvaise = **3**
- Score de la composante 1 =**

Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
- ≤15 mn = **0** 16-30 mn = **1** 31-60 mn = **2** >60 mn = **3**
- Score de la question 2 =**
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
- Pas au cours du dernier mois = **0** Moins d'une fois par semaine = **1** Une ou deux fois par semaine = **2** Trois ou quatre fois par semaine = **3**
- Score de la question 5a =**
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
- Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**
- Score de la composante 2 =**

Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
- >7 h = **0** 6-7 h = **1** 5-6 h = **2** <5 h = **3**
- Score de la composante 3 =**

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) :
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :
Heure du lever (**question 3**) :
Heure du coucher (**question 1**) :
Nombre d'heures passées au lit :
- Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ (...../.....)×100 = %
- Attribuez le score de la composante 4 :
>85% = 0 75-84% = 1 65-74% = 2 <65% = 3
Score de la composante 4 =

Composante 5 : Troubles du sommeil

- Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par semaine = 3
- Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
Somme de 0 = 0 Somme de 1-9 = 1 Somme de 10-18 = 2 Somme de 19-27 = 3
Score de la composante 5 =

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par semaine = 3
Score de la composante 6 =

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

- Examinez la **question 8**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois

du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3

Score de la question 8 =

➤ Examinez la **question 9**, et attribuez un score :

Pas du tout un problème = 0	Seulement un tout petit problème = 1	Un certain problème = 2	Un très gros problème = 3
--------------------------------	---	----------------------------	------------------------------

Score de la question 9 =

➤ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = 0	Somme de 1-2 = 1	Somme de 3-4 = 2	Somme de 5-6 = 3
----------------	------------------	------------------	------------------

Score de la composante 7 =

Score global au PSQI

➤ Additionnez les scores des 7 composantes :

BENZODIAZÉPINES ET SOMNIFERES

Benzodiazépines	Demi-vie (en h) [Métabolite actif]	But commercial ¹	Équivalence approximative Doses orales en (mg) ²
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
Clorazéate (Tranxène)	[36-200]	a	15
Diazépam (Valium, Novazam)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom, Nuclalon)	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, Témesta)	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 similaires³			
Zaleplon (Sonata, Starnoc)	2	h	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct, Stilnox)	2	h	20
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	h	15

IMPACT OF BENZODIAZEPINES AND RELATIVES ON THE LINK BETWEEN MEMORY AND SLEEP : STUDY IN PHARMACY

Author : SAUVAGEOT Valentin

ABSTRACT :

Benzodiazepines are often prescribed treatments. They have some side effects particularly on sleep as well as memory in addition to bring physical and psychological addiction.

Memory and Sleep are two interrelated systems. Sleep is cut into several stages and memory in different types. Physiologically sleep stages influence memory types.

Medication by benzodiazepine or related treatment disturb these interactions. Thus, it's important to respect prescription and delivery rules to limit the incurred risks.

Nonetheless, even if the rules are respected, patient are exposed to a certain risk and it's important to set up a progressive decrease to avoid a withdrawal syndrome. This withdrawal have to be established by physician but pharmacist could play a role in this process because he's a local health actor.

KEY WORDS : Memory, sleep, benzodiazepines, withdrawal

IMPACT DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES SUR LES LIENS ENTRE LE SOMMEIL ET LA MEMOIRE : ETUDE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE

Auteur : SAUVAGEOT Valentin

Date de soutenance : 12 Décembre 2019

RESUME

Les benzodiazépines sont des traitements très prescrits. Elles ont des effets secondaires en particulier sur le sommeil et la mémoire, en plus d'entraîner une dépendance physique et psychique.

La mémoire et le sommeil sont deux systèmes en interrelations. Le sommeil se découpe en différents stades quand la mémoire se découpe en différents types. De manière physiologique les stades de sommeil agissent sur les types de mémoire.

La médication par benzodiazépines ou apparentés vient dérégler ces interactions. Il est donc important de respecter les règles de prescription et de délivrance concernant ces traitements afin de limiter les risques encourus.

Malgré tout, même en respectant ces règles les patients restent exposés à certains risques et il est important de mettre en place un arrêt progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage. Ce sevrage doit être instauré par un médecin mais le pharmacien pourrait jouer un rôle clé dans ce processus car il est un acteur sanitaire de proximité.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Mémoire, sommeil, benzodiazépines, sevrage

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de Pharmacie de Toulouse, Toulouse III

35 Chemin des Maraichers

314500 Toulouse

Directeur de thèse : SAINTE-MARIE Yannis
