

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021/TOU3/2038

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement
par

MARTI Célia

**Insomnies : opportunité d'alternative aux benzodiazépines et
apparentés, les antagonistes des récepteurs aux orexines et
réflexion sur l'accompagnement au sevrage**

**Insomnia: alternative opportunity to benzodiazepines and Z-drugs, the orexins
receptors antagonists and reflection about drug discontinuation support**

Date de soutenance

30 juin 2021

Directeur de thèse : Dr SAINTE-MARIE Yannis

JURY

Président : Pr CUSSAC, Daniel
1er assesseur : Dr SAINTE-MARIE, Yannis
2ème assesseur : Pr GUIARD, Bruno
3ème assesseur : Dr ROOSEN, François

RÉSUMÉ

Le trouble du sommeil le plus fréquent est l'insomnie. Pour la prise en charge des insomnies, les benzodiazépines et apparentés sont les hypnotiques les plus prescrits aujourd'hui en France. Malgré leur efficacité, ces molécules ont de nombreux effets secondaires : sédation diurne, troubles cognitifs et mnésiques et dépendance. Les antagonistes des récepteurs aux orexines représentent une opportunité d'alternative à la famille des benzodiazépines et apparentés. Ces molécules ont démontré leur implication dans la régulation veille/sommeil. Les peptides orexines sont promoteurs de l'éveil, les antagonistes qui bloquent les récepteurs orexines inhibent ce signal et créent des conditions favorables à l'occurrence du sommeil. Ces molécules auraient le potentiel d'amorcer le sommeil avec un profil d'effets indésirables plus favorable que celui des benzodiazépines et assimilés notamment en termes de sédation diurne. Cependant plus d'études comparatives directes et à long terme sur la toxicité et le potentiel de dépendance sont nécessaires. L'antagonisme des récepteurs de l'orexine semble aussi être une voie thérapeutique intéressante pour le traitement d'autres pathologies comme l'anxiété et la toxicomanie.

La dépendance aux hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés est une problématique de santé publique majeure. Aujourd'hui, les conditions de consultations et de délivrance ne favorisent souvent pas un repérage précis de cette dépendance et la mise en place des stratégies les plus adéquates pour la prendre en charge. Le pharmacien d'officine peut offrir à ses patients des soins pharmaceutiques et un accompagnement vers l'arrêt des hypnotiques.

ABSTRACT

The most frequent sleep disorder is insomnia. To treat insomnia, benzodiazepines and Z-drugs are the sleep drugs that are the most prescribe nowadays in France. Despite their efficacy, these drugs have many side effects: daytime somnolence, cognitive and memory impairments and addiction. Orexins receptors antagonists represent an alternative opportunity to benzodiazepines and Z-drugs. These molecules have demonstrated that they are involved in sleep/wake regulation. Orexins peptides are promoting wake, antagonists blocking orexins receptors suppress that signal and establish suitable conditions for sleep occurrence. These drugs may have the ability to promote sleep with a better safety profile than benzodiazepines and Z-drugs particularly in terms of daytime sleepiness. However, more comparative and long term studies on toxicity and dependency-inducing potential are necessary. The orexins receptors antagonism also seems to be an interesting option for the treatment of others pathologies such as anxiety disorders and drug abuse.

Benzodiazepines and Z-drugs addiction, is a serious health care issue. Nowadays, medical consultations and drug delivery do not often support the characterization of drug abuse and the establishment of appropriate strategies to treat it. Pharmacists can provide pharmaceutical care to patients and support towards sleep drugs discontinuation.

DISCIPLINE : PHARMACOLOGIE

MOTS-CLÉS : sommeil ; insomnie ; antagonistes des récepteurs aux orexines ; benzodiazépines et apparentés ; dépendance aux hypnotiques ; sevrage aux hypnotiques ; soins pharmaceutiques

Directeur de thèse : Dr SAINTE-MARIE Yannis

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	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

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
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
Mme DERAEEVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
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 VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

*À Monsieur le Docteur **SAINTE-MARIE Yannis**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien qui m'ont accompagné tout au long de ce travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

*À Monsieur le Professeur **CUSSAC Daniel**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de présider ce jury. J'ai eu la chance d'assister au cours de ma formation universitaire à vos enseignements toujours très enrichissants.*

*À Monsieur le Professeur **GUIARD Bruno**, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et de venir enrichir par votre expertise la réflexion sur ce travail.*

*À Monsieur le Docteur **ROOSEN François**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien et de m'avoir accueilli chaleureusement au sein de votre officine.*

*À la Pharmacie Roosen, le Docteur **ROOSEN François** et toute son équipe, et à la Pharmacie du Pavillon, le Docteur **CARRIERE Sébastien**, et toute son équipe, merci de m'avoir toujours accueilli chaleureusement au sein de vos officines lors des différents stages que j'ai effectués tout au long de mes études.*

*À la Pharmacie Soula, le Docteur **SOULA Fabienne** et toute son équipe, et à la Pharmacie de l'Avenue de Muret, le Docteur **BONNET Camille** et toute son équipe, pour votre accueil, votre expertise, j'ai été contente de travailler à vos côtés pendant mes années d'étude.*

*À la Pharmacie de la place, le Docteur **DIJOLS Géraud**, le Docteur **DUPORTE Jean-Baptiste** et toute notre équipe, Malorie, Allison, Lise, Noémie, Coralie, quelle joie de travailler à vos côtés, merci de m'épauler tous les jours et d'enrichir notre profession au quotidien.*

À toute ma famille, merci d'avoir été présents, réconfortants, confiants et fiers tout au long de mes études et de l'être tout au long de mon chemin de vie, merci, je vous aime très fort.

À mon père, merci pour ta fierté et ton soutien, toujours.

À ma mère, merci pour tes passions que je partage et qui me sauvent tous les jours.

À mon grand-frère, fidèle et tendre protecteur.

À mes grands-parents qui enrichissent mes sens, des papilles à l'ouïe, merci.

À mes tantes, Coco et Laure, qui m'apprennent tant, le concert qu'il faut aller voir, le Gin qu'il faut goûter mais surtout l'art de la joie, merci.

À mes amis,

Ceux qui ont partagé toutes ces années pharmaceutiques, Pierre, Marie, Bastien, Karolina, Dalil, Esther, Chloé, Gabriel, Khévin, votre soutien indéfectible, nos soirées inoubliables, toutes ces expériences vécues ensemble et beaucoup d'autres à vivre encore, quel bonheur, merci mille fois.

Celles qui m'épaulent depuis le lycée, Eva, Pauline, Marlène, nous formons un beau quatuor à l'épreuve du temps, toujours un plaisir de se retrouver et de partager nos beaux souvenirs.

Ceux des banquettes du London Town, du sous-sol du Hopscotch, de la rue de la chaîne ou de l'open house annuel à Montpinier, David, Tristan, Camille, Florent, Gaétan, Rémi, Juliette, Jeanne, Geoffrey, Florine, Florian, Benoît, nous avons beau varier les lieux, la fête est toujours folle, merci.

Celle qui est là depuis ce qui paraît être toujours, Agnès, c'est fou comme, depuis 11 années, je sais que je peux compter sur toi et toi sur moi, une confiance instinctive encourageant nos folies que j'aime tant, éternellement à toi, merci.

Liste des figures

- Figure 1.** Hypnogramme du sommeil d'un jeune adulte (p15)
- Figure 2.** Hypnogrammes d'un sujet jeune et d'un sujet âgé (p16)
- Figure 3.** Enregistrements polygraphiques de la veille chez le chat (p17)
- Figure 4.** Enregistrements polygraphiques du sommeil lent chez le chat avec les fuseaux de sommeil et les ondes lentes (p18)
- Figure 5.** Enregistrements polygraphiques du sommeil paradoxal chez le chat avec l'activité EEG rapide de faible amplitude et l'atonie musculaire avec de brèves secousses (p19)
- Figure 6.** Évolution au cours du nyctémère du processus homéostatique et du processus circadien et représentation du niveau de la vigilance (p23)
- Figure 7.** Schéma du réseau de l'éveil (p24)
- Figure 8.** Schéma du réseau du sommeil lent (p26)
- Figure 9.** Schéma du réseau du sommeil paradoxal (p27)
- Figure 10.** Le modèle de régulation « flip-flop » (p29)
- Figure 11.** Proportion de personnes en insomnie chronique, selon le sexe et l'âge (p37)
- Figure 12.** Modélisation de la physiopathologie de l'insomnie (p40)
- Figure 13.** Le métabolisme du GABA & le shunt de Krebs (p48)
- Figure 14.** Les 5 sous-unités du récepteur GABA_A formant le canal chlore (p49)
- Figure 15.** Le métabolisme des orexines (p52)
- Figure 16.** Schéma représentant les populations neuronales promotrices de l'éveil (p53)
- Figure 17.** Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j) (p80)

Liste des tableaux

Tableau 1. Benzodiazépines et molécules apparentés indiquées dans le traitement de l'insomnie (p56-57)

Tableau 2. DORAs et SORAs en cours d'études, de développement et/ou autorisés sur le marché à l'international dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie (p72-73)

Tableau 3. Les effets connus et potentiels des hypnotiques (p76-77)

Tableau 4. Table d'équivalence entre diazépam et benzodiazépines hypnotiques ou apparentés (p89)

Tableau 5. Les différentes formes galéniques et dosages des spécialités et génériques de benzodiazépines hypnotiques et apparentés (p94)

Liste des annexes

- Annexe 1.** Critères des troubles du sommeil du DSM IV (p109)
- Annexe 2.** Critères des troubles du sommeil de l'ICSD (p109)
- Annexe 3.** Critères des troubles du sommeil de la CIM 10 (p110)
- Annexe 4.** Agenda du sommeil-éveil (p111)
- Annexe 5.** Index de Sévérité de l'Insomnie ISI (p112)
- Annexe 6.** Echelle de somnolence d'Epworth (p113)
- Annexe 7.** Echelle de fatigue de Pichot (p114)
- Annexe 8.** Critères de dépendance du DSM V (p115)
- Annexe 9.** Critères de dépendance de la CIM 10 (p116)
- Annexe 10.** Questionnaire ECAB ou échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (p117)
- Annexe 11.** Arbre décisionnel dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés par le pharmacien d'officine (p118)
- Annexe 12 à 15.** Fiches de suivi de sevrage aux hypnotiques (p119 à 122)
- Annexe 16.** Fiche conseil « Guide pour un bon sommeil » (p123)

Liste des abréviations

5-HT	5-hydroxy-tryptophane (sérotonine)	CIM 10	Classification Internationale des Maladies
AASM	<i>American Academy of Sleep Medecine</i>	CLOCK	<i>circadian locomotor output cycle kaput</i>
Ach	acétylcholine	CRP	<i>protein C reactive</i>
ACTH	<i>adreno cortico trophic hormone</i>	CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
ADA	adénosine déaminase	CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
ADN	acide désoxyribonucléique		
AM	assurance maladie		
AMM	autorisation de mise sur le marché	CT	Commission de la Transparence
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé	CYP	cytochrome P450
ATP	adénosine triphosphate	DA	dopamine
ATV	aire tegmentale ventrale	DAT	<i>dopamine transporter</i>
BD	biodisponibilité	DDJ	dose définie journalière
BEH	Bilan Épidémiologique Hebdomadaire	dDpMe	dorsal deep mesencephalic reticular nucleus (noyau profond du mésencéphale dorsal)
BF	<i>basal forebrain</i>	DMP	dossier médical partagé
BHE	barrière hémato-encéphalique	DORA	<i>dual orexin receptor antagonists</i>
BMAL1	<i>brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1</i>	DP	dossier pharmaceutique
BPM	bilan partagé de médication	DPGi	<i>dorsal paragigantocellular (nucleus)</i>
BZD	benzodiazépine	DRN	<i>dorsal raphe nucleus</i>
CEIP	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance	DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
		DT2	diabète de type 2

ECAB	échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines	INSRS	inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine
ECG	électrocardiogramme	ISI	index de sévérité de l'insomnie
EEG	électroencéphalogramme	ISRS	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ELS	érections liées au sommeil	LC	<i>locus caeruleus</i>
ELSA	équipe de liaison et de soin en addictologie	LCR	liquide céphalorachidien
EMG	électromyogramme	LDT	latérodorsal tegmentum
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	LP	libération prolongée
EOG	électro-oculogramme	LT NK	lymphocyte T natural killer
ESS	échelle de somnolence d'Epworth	NA	noradrénaline
FDA	<i>Food and Drug Agency</i>	NAC	noyau accumbens
GABA	acide gamma-aminobutyrique	NREM	<i>non rapid eye movement</i>
GAD	<i>glutamic acid decarboxylase</i>	NSC	noyau suprachiasmatique
GH	<i>growth hormone</i>	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
GHRH	<i>growth hormone releasing hormone</i>	ORA	<i>orexin receptor antagonists</i>
GiV	<i>gigantovernal (reticular nucleus)</i>	Orx	orexine (hypocrétine)
Glu	glutamine	OX_{1/2}R	<i>type 1 and 2 orexin receptors</i>
GSK	GlaxoSmithKline	PeF	aire orexinergique perifornicale
HAS	Haute Autorité de Santé	POVL	(noyau) préoptique ventrolatéral
Hcr	hypocrétine	PH	<i>posterior hypothalamus</i>
HE	huile essentielle	PPSI	potentiel postsynaptique inhibiteur
His	histamine	PPT	(noyau) pédonculopontin
HTA	hypertension artérielle	PSG	polysomnographie
HT-HP	axe hypothalamo- hypophysaire	REM	<i>rapid eye movement</i>
ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>	RCP	résumé des caractéristiques du produit
IL	interleukine	RCPG	récepteur couplé aux protéines G
		RGO	reflux gastro-œsophagien

SAS	syndrome d'apnée du sommeil	SPF	Santé Publique France
SCN	<i>supra chiasmatic nucleus</i>	SWS	<i>slow wave sleep</i>
SFRMS	Société Française de Recherche et Médecine du sommeil	TCC	thérapie cognitivo- comportementale
SL	sommeil lent	TMN	<i>tubero-mamillar nucleus</i>
SLD	(noyau) sublatérodorsal	TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
SLP	sommeil lent profond	TRH	<i>thyroid releasing hormone</i>
SMR	service médical rendu	TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i>
SNC	système nerveux central	TST	temps de sommeil total
SORA	selective orexin receptor antagonists	vIPAG	<i>ventrolateral periaqueductal gray</i>
SP	sommeil paradoxal	VLPO	<i>ventro-lateral preoptic area</i>
		WASO	<i>wakefulness after sleep onset</i>

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ANNEXES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	12
1 SOMMEIL NORMAL ET REGULATION DU CYCLE VEILLE/SOMMEIL.....	13
1.1 DEFINITION DU SOMMEIL NORMAL	13
1.2 HISTORIQUE	13
1.3 ARCHITECTURE DU SOMMEIL NORMAL	14
1.3.1 Hypnogramme et polysomnographie	14
1.3.2 Variations liées à l'âge	15
1.3.3 Variations interindividuelles	17
1.4 VEILLE, SOMMEIL LENT ET SOMMEIL PARADOXAL.....	17
1.4.1 Veille	17
1.4.2 Sommeil lent – NREM sleep.....	18
1.4.3 Sommeil paradoxal – REM sleep.....	19
1.5 REGULATION VEILLE/SOMMEIL	20
1.5.1 Processus homéostatique ou homéostasie du sommeil	20
1.5.2 Processus circadien ou horloge circadienne.....	21
1.5.3 Modèle à deux processus en interaction.....	22
1.6 NEUROBIOLOGIE DE LA VEILLE ET DU SOMMEIL	23
1.6.1 Structures de l'éveil.....	23
1.6.2 Réseaux neuronaux du sommeil lent.....	25
1.6.3 Réseaux neuronaux du sommeil paradoxal.....	26
1.6.4 Modèle de régulation « flip-flop »	28
1.7 FONCTIONS DU SOMMEIL	29
1.7.1 Le sommeil « nettoie » l'organisme.....	29
1.7.2 Le sommeil consolide les mémoires	30
1.7.3 Le sommeil, l'horloge circadienne et les concentrations hormonales.....	31
1.7.4 Le sommeil et l'immunité	32
1.8 LES ROLES DU SOMMEIL LENT ET DU SOMMEIL PARADOXAL.....	33
1.8.1 Le rôle du sommeil lent.....	33
1.8.2 Le rôle du sommeil paradoxal	33
2 INSOMNIE : PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS.....	34
2.1 DEFINITION DE L'INSOMNIE	34
2.2 CLASSIFICATION DES INSOMNIES DE L'ADULTE	35
2.2.1 L'insomnie due à une hygiène du sommeil inadéquate	35
2.2.2 Les insomnies aiguës ou d'ajustement	35
2.2.3 Les insomnies chroniques	35
2.2.4 Les insomnies liées à une drogue ou une substance perturbant le sommeil : psychostimulants (caféine, nicotine...), alcool, hypnotiques, médicaments, aliments ou toxiques.....	36

2.2.5	Les insomnies associées à d'autres troubles du sommeil.....	36
2.2.6	Les insomnies dû aux troubles des rythmes circadiens.....	36
2.3	EPIDEMIOLOGIE.....	36
2.4	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSOMNIE.....	37
2.4.1	Génétique.....	37
2.4.2	Mécanismes moléculaires.....	38
2.4.3	Dysfonctionnement des processus neurobiologiques.....	38
2.4.4	Hyperéveil.....	38
2.4.5	Eléments cognitifs et comportementaux.....	39
2.5	DIAGNOSTIC DE L'INSOMNIE.....	40
2.5.1	La démarche diagnostique.....	40
2.5.2	Les outils pour la démarche diagnostique.....	41
2.6	CONSEQUENCES DE L'INSOMNIE SUR LA SANTE.....	42
2.6.1	Insomnie et maladies cardiovasculaires.....	42
2.6.2	Insomnie et diabète de type 2 (DT2).....	43
2.6.3	Insomnie et RGO.....	43
2.6.4	Insomnie et asthme.....	43
2.6.5	Insomnie et dysthyroïdies.....	43
2.6.6	Insomnie et troubles anxiodépressifs.....	44
2.7	POIDS SOCIOECONOMIQUE DE L'INSOMNIE.....	44
2.8	MOYENS THERAPEUTIQUES.....	44
2.8.1	Traitements non médicamenteux.....	44
2.8.1.1	Règles d'hygiène de sommeil.....	45
2.8.1.2	Restriction de sommeil.....	45
2.8.1.3	Contrôle des stimuli.....	46
2.8.1.4	Techniques de relaxation.....	46
2.8.1.5	Thérapie cognitive.....	46
2.8.2	Traitements médicamenteux.....	47
3	ROLE DU SYSTEME GABAERGIQUE ET DU SYSTEME OREXINERGIQUE DANS LE SOMMEIL ET L'INSOMNIE.....	47
3.1	LE SYSTEME GABAERGIQUE.....	47
3.1.1	Le métabolisme du GABA.....	48
3.1.2	Les récepteurs GABAergiques.....	48
3.1.3	Le système GABAergique : promoteur du sommeil.....	50
3.1.4	Le système GABAergique et l'insomnie.....	50
3.2	LE SYSTEME OREXINERGIQUE.....	51
3.2.1	Le métabolisme des peptides orexines.....	51
3.2.2	Les récepteurs aux orexines.....	52
3.2.3	Le système orexinergique : promoteur de l'éveil.....	52
3.2.4	Le système orexinergique, la cataplexie et l'insomnie.....	53
3.3	DEUX SYSTEMES EN INTERACTION ?.....	54
4	MECANISMES D'ACTION DES TRAITEMENTS DE L'INSOMNIE : AGONISTES GABAERGIQUES VERSUS ANTAGONISTES OREXINERGIQUES .	54
4.1	AGONISTES GABAERGIQUES.....	55
4.1.1	Trois générations d'agents hypnotiques ciblant les récepteurs GABA _A	55
4.1.2	Benzodiazépines et molécules apparentées indiquées dans le traitement de l'insomnie.....	56
4.1.3	Effets des benzodiazépines hypnotiques et apparentés sur l'architecture du sommeil	57

4.1.4	Les risques liés à l'usage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.....	58
4.1.5	Troubles mnésiques et cognitifs, lien avec la maladie d'Alzheimer ?	60
4.2	ANTAGONISTES OREXINERGIQUES	61
4.2.1	DORAs	62
4.2.1.1	Almorexant	62
4.2.1.2	DORAs autorisés sur certains marchés à l'international	63
4.2.1.3	DORAs en cours d'études et/ou de développement	67
4.2.2	SORAs.....	71
4.2.3	Les effets secondaires potentiels	73
4.2.4	En comparaison des benzodiazépines et apparentés	77
4.2.5	Les autres applications des antagonistes orexinergiques	78
5	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SEVRAGE AUX	
	HYPNOTIQUES	78
5.1	ETATS DES LIEUX DE LA CONSOMMATION D'HYPNOTIQUES EN FRANCE	79
5.2	FACTEURS DETERMINANT LA PRESCRIPTION ET LA PRISE AU LONG COURS DES	
	HYPNOTIQUES	80
5.3	ACTIONS MISES EN PLACE POUR LIMITER LA CONSOMMATION DES HYPNOTIQUES	82
5.3.1	Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients	82
5.3.2	Politique de remboursement	82
5.3.3	Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance.....	83
5.3.4	Surveillance sanitaire	83
5.4	RECOMMANDATIONS POUR UNE PRESCRIPTION SECURITAIRE D'HYPNOTIQUE	84
5.5	PRINCIPES GENERAUX DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES	85
5.5.1	Objectif du sevrage.....	86
5.5.2	Evaluation de la dépendance et préparation de l'arrêt	86
5.5.2.1	Evaluation de la dépendance	86
5.5.2.2	Recherche de symptômes de sevrage	87
5.5.2.3	Evaluation de la capacité à entreprendre un arrêt.....	87
5.5.3	Elaboration d'un plan de sevrage progressif	88
5.5.4	Prise en charge du syndrome de sevrage.....	89
5.5.5	Suivi et surveillance après l'arrêt	90
5.6	ACCOMPAGNEMENT DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES A L'OFFICINE	90
5.6.1	Analyse des ordonnances et respect des règles de délivrance	91
5.6.2	Repérage précoce au comptoir	92
5.6.3	Orientation vers des professionnels de santé ou des structures spécialisées	93
5.6.4	Suivi individualisé de l'arrêt avec informations et conseils adaptés	93
5.6.5	Communication avec les autres professionnels de santé.....	98
5.7	NOUVELLES PERSPECTIVES ET REFLEXIONS	98
	CONCLUSION.....	101
	BIBLIOGRAPHIE.....	103
	ANNEXES.....	109

Introduction

Le sommeil est considéré depuis toujours comme un état très particulier de notre existence. Il intrigue et fascine l'Homme, non seulement parce que nous passons un tiers de notre vie à dormir, mais aussi parce que c'est, dans la conscience collective, le domaine des rêves dont la fonction reste encore en grande partie mystérieuse.

Un mal moderne des pays industrialisés est le manque de sommeil. Nous dormons en moyenne une heure trente de moins qu'il y a cinquante ans. Nous savons maintenant que l'insuffisance répétée de sommeil peut avoir des conséquences néfastes sur la santé : au-delà d'une dégradation de la qualité de vie, l'insomnie aggraverait les symptômes de maladies somatiques ou psychiatriques associées. Les traitements de l'insomnie reposent sur des approches médicamenteuses et non médicamenteuses.

Dans ce travail j'explore les nouvelles opportunités médicamenteuses que représentent les antagonistes des récepteurs aux orexines dans le traitement de l'insomnie. J'étudie leur possibilité de représenter une alternative aux hypnotiques les plus prescrits aujourd'hui, les benzodiazépines et apparentés. Je cherche à développer quels seraient les potentiels effets cliniques de ces nouvelles molécules et quels en seraient les bénéfices et les risques.

Pour cela je me suis basée sur des données issues de la recherche clinique, notamment les portails d'essais cliniques étatsuniens et de l'agence européenne du médicament. J'ai aussi consulté la littérature scientifique récente des bases de données biomédicales.

Dans ce travail, j'aborde dans un premier temps la définition du sommeil et sa régulation. Je développe également son fonctionnement neurobiologique et ses fonctions supposées. Je définis ensuite la physiopathologie de l'insomnie, son diagnostic et ses traitements.

Dans un second temps j'étudie plus particulièrement le rôle du système gabaergique et orexinergique dans le sommeil et l'insomnie pour aboutir aux traitements qui utilisent ces deux systèmes : les benzodiazépines et apparentés, bien connus et très utilisés, et les antagonistes des récepteurs aux orexines, émergeant sur le marché international et offrant une nouvelle perspective thérapeutique.

Enfin je m'intéresse à la problématique majeure de dépendance que pose les benzodiazépines et apparentés et je réfléchis au rôle que possède le pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients au sevrage de ces traitements.

1 Sommeil normal et régulation du cycle veille/sommeil

1.1 Définition du sommeil normal

Le sommeil est un état physiologique actif qui se caractérise sur le plan comportemental par une posture stéréotypée, position assise ou déclinée, un seuil élevé de réponse aux stimulus, une diminution de l'état de conscience. Il est périodique et réversible. Il se définit également par des manifestations physiologiques cérébrales, métaboliques et cardiovasculaires qui lui sont propres(1).

Le sommeil de l'Homme est caractérisé par deux états physiologiques distincts : le sommeil lent ou NREM sleep (sommeil sans mouvements oculaires rapides) et le sommeil paradoxal ou REM sleep (sommeil avec mouvements oculaires rapides). Ils sont définis sur un ensemble de caractéristiques physiologiques propres et sur leurs fonctions, encore non complètement élucidées(1).

1.2 Historique

Les premiers travaux de recherche sur le sommeil débutent avec Hans Berger et le premier électroencéphalogramme (EEG) d'une personne en 1929(1). En 1937, l'américain Alfred Lee Loomis réalise le tracé d'une nuit complète de sommeil et met en évidence cinq phases successives dans une nuit de sommeil : les stades A, B, C, D et E. Eugen Aserinsky et Nathaniel Kleitman, en 1953, réalisent les premiers électrooculogrammes (EOG) mettant en évidence une activité oculaire rythmique pendant l'épisode de sommeil appelés rapid eye movement (REM) ou mouvements oculaires rapides(1). En utilisant l'électroencéphalographie de bas voltage et l'enregistrement de la motilité oculaire rapide, William Charles Dement a proposé sous la direction de Kleitman une classification simplifiée des stades du sommeil comprenant le stade I (l'endormissement), le stade II (sommeil lent et léger), les stades III et IV (sommeil lent et profond)(1). Le français Michel Jouvet s'intéresse en 1959 au tonus musculaire de la personne endormie (enregistré par un électromyogramme (EMG)) et observe une perte totale du tonus musculaire pendant le stade REM et des ondes cérébrales proches de celle de l'éveil : il découvre le sommeil paradoxal(1). En 1968 est publié le manuel standardisé de terminologie, technique et système de codage des stades du sommeil humain par Allan Rechtschaffen et Anthony Kales (R&K)(2). En 2005, l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil

(American Academy of Sleep Medicine (AASM)) publie une révision du système de codage des stades du sommeil(3).

1.3 Architecture du sommeil normal

L'organisation du sommeil nocturne est cyclique. Elle consiste en la répétition de période de durée variable au cours desquelles vont se succéder les différents stades de sommeil, que l'on appelle cycles de sommeil. Un cycle de sommeil débute par du sommeil lent. Le sommeil lent est composé de trois stades selon les enregistrements électroencéphalographiques. Ils sont de profondeur graduelle et associés à un niveau de plus en plus élevé du seuil d'éveil : un stade N1 et un stade N2 qui correspondent à un sommeil lent léger et un stade N3 qui est un sommeil lent profond. Le cycle de sommeil se termine par une phase plus courte de sommeil paradoxal qui est la phase des rêves(1).

La durée moyenne d'un cycle ou rythme ultradien de sommeil chez l'homme est de 90 minutes, avec en moyenne 70 minutes de sommeil lent et 10 à 20 minutes de sommeil paradoxal(1).

En général chez l'homme, une nuit normale de sommeil comporte 3 à 5 cycles successifs avec alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal jusqu'à la phase de réveil. Cette structure cyclique est déterminée génétiquement mais est influencée par des facteurs épigénétiques(1).

1.3.1 Hypnogramme et polysomnographie

L'hypnogramme du sommeil est réalisé par polysomnographie simple (PSG) ou par vidéo polysomnographie (vidéo PSG) qui permet d'étudier l'architecture du sommeil d'un individu. La polysomnographie est l'enregistrement continu et simultané de différentes variables physiologiques pendant le sommeil qui est couplé à un enregistrement vidéo pour la vidéo polysomnographie(1).

Elle enregistre l'activité électrique du cerveau, l'électroencéphalographie (EEG), l'activité des muscles de la face et du menton et des muscles jambiers via l'électromyogramme (EMG), l'activité des globes oculaires via l'électrooculogramme (EOG), ainsi que d'autres paramètres, comme l'activité électrique du cœur (électrocardiographie ; ECG), la polygraphie respiratoire (mesure du débit respiratoire, des mouvements du thorax et de l'abdomen, de la saturation du sang en oxygène = oxymétrie), la température corporelle(1).

L'hypnogramme permet de mesurer le nombre de cycles, leur durée moyenne, la durée de chacune des phases du cycle et le pourcentage respectif de sommeil lent et de sommeil paradoxal(1).

L'hypnogramme d'une nuit de sommeil normale (figure 1) montre que le sommeil lent profond (ou stade N3) n'est atteint que dans les deux premiers cycles de sommeil. Le dernier cycle de sommeil est surtout composé de sommeil léger et de sommeil paradoxal. Les premières heures du sommeil sont alors plutôt consacrées au sommeil lent alors que les dernières privilégient le sommeil paradoxal(1).

Au cours d'une nuit normale, le sommeil lent léger (stade N1 et N2) représente 50% de la durée totale du sommeil, le sommeil lent profond représente 25% et le sommeil paradoxal 25% de la totalité du sommeil(1).

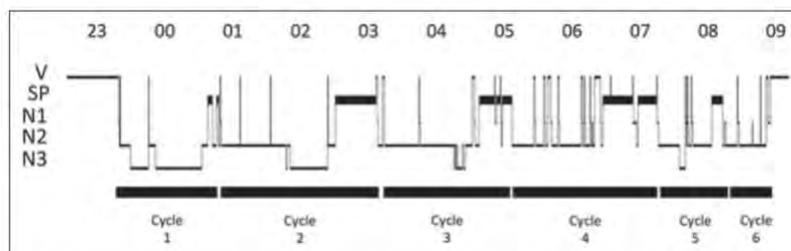


Figure 1. Hypnogramme du sommeil d'un jeune adulte

V : veille, SP : sommeil paradoxal, N1 et N2 : sommeil lent léger, N3 : sommeil lent profond

Les premiers cycles du sommeil comportent une proportion importante de sommeil lent profond qui diminue progressivement au fil de la nuit. La proportion de sommeil paradoxal est plus importante dans la deuxième partie de la nuit.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.5)

1.3.2 Variations liées à l'âge

Chez le nouveau-né et l'enfant il y a une maturation progressive de l'architecture du sommeil. Chez le nouveau-né la durée totale de sommeil quotidien est en moyenne de 16 heures. On observe deux types de sommeil : un sommeil agité avec une activité EEG caractérisée par un rythme thêta, une activité musculaire nulle, la respiration et la fréquence cardiaque sont irrégulières. Un sommeil calme avec des bouffées d'ondes lentes par des phases d'activité irrégulière et de faible amplitude, les fréquences respiratoire et cardiaque sont basses et régulières. Les périodes de veille et de sommeil sont également distribuées entre le jour et la nuit. À 6 semaines il y a apparition des premiers fuseaux de sommeil et d'une activité lente

delta. Cela reflète la maturation cérébrale des voies thalamo-corticales. Entre 5 et 6 mois, le sommeil dit agité devient le sommeil paradoxal avec toutes ses caractéristiques. Après 8 mois il y a une augmentation en proportion du sommeil lent et une diminution du sommeil paradoxal. À 1 an, la durée de sommeil est de 12-14 heures distribuée en un sommeil de nuit et des épisodes de sommeil diurnes très dépendants de l'environnement. Les trois stades du sommeil lent sont clairement différenciés. On observe l'apparition des complexes K vers 3 ans. Entre 3 et 12 ans, les cycles de sommeil s'allongent avec une proportion plus importante de sommeil lent profond en première partie de nuit contrastant avec le sommeil paradoxal plus abondant en fin de nuit(1).

Chez le sujet âgé, le sommeil est le siège de nombreuses modifications : durée, architecture, EEG, répartition nyctémérale... Au cours du vieillissement physiologique s'installe une discontinuité du sommeil avec une augmentation du nombre de micro éveils intrasommeil, une augmentation des changements de stades de sommeil. La comparaison des hypnogrammes d'un sujet jeune et d'un sujet âgé (figure 2) montre également une diminution de la durée totale de sommeil, une diminution du sommeil lent profond puis du sommeil paradoxal, les ondes delta et les fuseaux de sommeil diminuent également. Les éveils plus fréquents se situent surtout dans la première partie de la nuit. La personne âgée présenterait une accélération globale de l'EEG et une migration de l'activité électrique cérébrale vers les régions postérieures. Plus encore que sa durée, l'efficacité du sommeil chez le sujet âgé est diminuée(1).

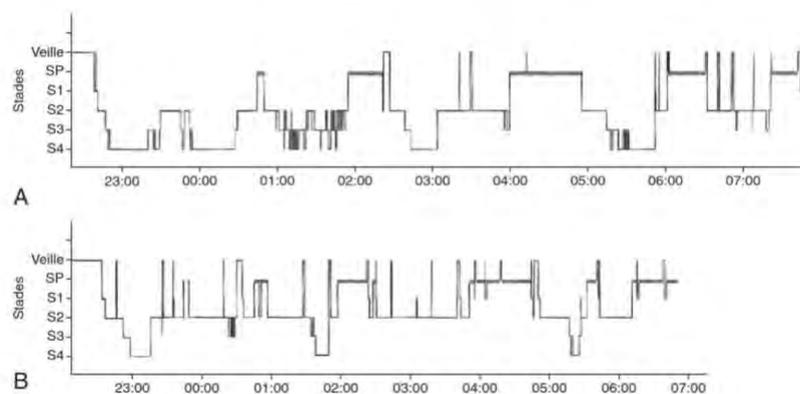


Figure 2. Hypnogrammes d'un sujet jeune (A) et d'un sujet âgé (B)

Veille, SP : sommeil paradoxal, S1 et S2 : sommeil lent léger, S3 et S4 : sommeil lent profond.

En comparaison avec le sujet jeune, on observe chez le sujet âgé un allongement de la latence d'endormissement, une fragmentation du sommeil par des éveils multiples, un réveil matinal précoce et une diminution de la durée des stades 3 et 4 du sommeil lent profond.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.6)

1.3.3 Variations interindividuelles

L'homme possède un contrôle volontaire sur la durée de sommeil, très dépendant de l'environnement notamment face à des impératifs socio-professionnels. Ce contrôle volontaire apparaît comme le facteur le plus important de modification de la durée de sommeil. Toutefois on observe également une composante génétique pouvant jouer sur cette durée de sommeil entre les individus(1).

On peut distinguer des « courts dormeurs » et des « longs dormeurs ». Les « courts dormeurs » ont un sommeil de nuit qui dure moins de 6h à 6h30. Les « longs dormeurs » dorment plus de 9h30 par nuit. La comparaison des hypnogrammes des deux groupes met en évidence une plus grande efficacité du sommeil des « courts dormeurs » avec moins de micro éveils intrasommeil, un stade 1 raccourci, la disparition du sommeil paradoxal et du stade 2 des deux dernières heures de sommeil. Il n'y a pas d'impact sur les autres cycles, il n'y a pas de compression des cycles. Observation importante, les deux groupes ont une durée égale de stade 3(1).

Aussi face à la privation de sommeil aiguë ou chronique, des individus se montrent plus vulnérables que d'autres. Cela évoque également l'existence de facteurs génétiques à l'origine de cette variabilité interindividuelle du sommeil(1).

1.4 Veille, sommeil lent et sommeil paradoxal

1.4.1 Veille

Au cours de la veille, on enregistre une activité musculaire importante et de nombreux mouvements oculaires. La respiration est rapide et irrégulière et la fréquence cardiaque est élevée. Le seuil de réponse aux stimuli est très bas. L'EEG met en évidence des ondes peu amples, de bas voltage. L'activité cérébrale est synchronisée dans des gammes de fréquences rapides beta et gamma (figure 3)(1).



Figure 3. Enregistrements polygraphiques de la veille chez le chat

EEG : électroencéphalogramme, EMG : électromyogramme, EOG : électro-oculogramme.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.13)

1.4.2 Sommeil lent – NREM sleep

Pendant le sommeil lent léger, le sujet est sensible au monde extérieur et conserve un certain degré de tonus musculaire. Au cours du sommeil lent profond est observé une hypotonie musculaire et peu de réactivité aux stimuli extérieurs. Les fréquences cardiaque et respiratoire ralentissent et deviennent régulières avec une tendance à l'hypercapnie et il y a une diminution de la température centrale. Pendant ce sommeil lent il y a peu ou pas d'activité onirique, des mouvements oculaires lents ou pas de mouvements oculaires et un léger myosis. Les réflexes ostéotendineux sont diminués. C'est un sommeil réparateur avec difficulté de se réveiller(1).

Le stade N1 a un rôle de transition entre l'éveil et le sommeil. Il présente à l'EEG un mélange d'ondes alpha et d'ondes thêta plus lentes.

Le stade N2 est caractérisé par des fréquences mixtes à l'EEG mais principalement des ondes thêta et des figures caractéristiques faciles à identifier : les complexes K et les fuseaux de sommeil. Le complexe K est une onde ample nettement visible sur le tracé, une onde aiguë négative suivi d'une composante positive. Les fuseaux de sommeil aussi appelés « spindles » sont des rythmes rapides de fréquence assez fixe formant un train d'ondes sinusoïdales.

Le sommeil profond, stade N3 se caractérise sur l'EEG par des ondes lentes et amples delta, d'où son nom de sommeil à ondes lentes ou SWS (slow wave sleep) (figure 4)(1).



Figure 4. Enregistrements polygraphiques du sommeil lent chez le chat avec les fuseaux de sommeil (flèche 1) et les ondes lentes (flèche 2)

EEG : électroencéphalogramme, EMG : électromyogramme, EOG : électro-oculogramme.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.13)

Ce sommeil lent présente une organisation cyclique alternante avec une synchronisation prédominante de l'activité cérébrale électroencéphalographique. L'activité mentale est minimale, rappelée le plus souvent sous la forme de pensées(1).

1.4.3 Sommeil paradoxal – REM sleep

Le sommeil paradoxal est caractérisé par des phénomènes toniques c'est-à-dire persistants pendant toute la durée de cet état et des phénomènes phasiques qui sont isolés ou groupés.

Les phénomènes toniques sont une activité cérébrale rapide, de bas voltage, voisine de celle de l'éveil et une atonie des muscles squelettiques posturaux. Le corps est inerte avec une paralysie des muscles qui contraste avec l'intensité de l'activité cérébrale(1).

Les phénomènes phasiques sont les mouvements oculaires rapides, en saccade, symétriques des deux yeux : les « rapid eye movement » (REM), la tension artérielle qui diminue avec de brusques à-coups hyper ou hypotensifs(1).

Il y a une activité onirique riche. Le sujet suit avec les yeux la scène qu'il est en train de vivre dans son rêve. Le seuil de perception des stimuli sensoriels est très augmenté, le sujet est coupé du monde. L'atonie musculaire et l'abolition des réflexes a une fonction importante puisqu'elle prévient le dormeur de « vivre » réellement son rêve pendant le sommeil. Sur le plan végétatif, la fréquence cardiaque augmente et peut devenir irrégulière. On observe un myosis intense, une érection pénienne ou une vasodilatation vaginale quel que soit le contenu des rêves. Il y a abolition des réflexes ostéotendineux(1).

L'activité cérébrale est intense, assez proche de celle de l'éveil, il existe des mouvements oculaires très rapides, en saccades. L'EEG montre des ondes rapides beta (figure 5)(1).



Figure 5. Enregistrements polygraphiques du sommeil paradoxal chez le chat avec l'activité EEG rapide de faible amplitude et l'atonie musculaire avec de brèves secousses (flèche)
EEG : électroencéphalogramme, EMG : électromyogramme, EOG : électro-oculogramme.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.13)

Le sommeil paradoxal présente donc une activité électroencéphalographique désynchronisée, proche de la veille, avec une activité mentale intense définissant le rêve. Sa qualification de sommeil paradoxal par Jouvet vient de cette association apparemment contradictoire d'une activité corticale électrique et des mouvements oculaires rapides qui sont des signes d'éveil avec une atonie musculaire(1).

1.5 Régulation veille/sommeil

Les modèles contemporains de régulation du cycle veille-sommeil sont tous dérivés du modèle original d'Alexander Borbely de 1982. Il décrit un système à deux processus : le processus homéostatique et le processus circadien(4).

1.5.1 Processus homéostatique ou homéostasie du sommeil

Le processus homéostatique (dit processus H) est le processus de promotion du sommeil ou pression de sommeil. La pression de sommeil s'accumule tout au long de la journée, se manifeste juste avant de se coucher et se dissipe au cours de la nuit. Plus le temps d'éveil est prolongé plus la dette de sommeil est importante et plus la pression de sommeil est grande(4). L'homéostasie du sommeil est une fonction physiologique qui correspond à la propension à s'endormir au cours du nycthémère en fonction des besoins de sommeil individualisés par la pression de sommeil. Elle doit son nom à l'existence de réponses compensatrices au manque ou à l'excès de sommeil. Le processus H contrôle la quantité et l'amplitude de l'activité à ondes lentes au cours du sommeil lent. Après une privation de sommeil, le sommeil de récupération qui suit, est plus long et plus riche en activité delta que le sommeil normal, on assiste à un rebond compensateur. Le sommeil de fin d'après-midi va diminuer la quantité d'ondes lentes pendant le sommeil de la nuit suivante(1). La pression de sommeil est aussi caractérisée par l'évolution de l'activité thêta de l'EEG au cours de la veille. Une augmentation de la durée de l'éveil entraîne une augmentation exponentielle de l'activité thêta. L'évolution de l'activité thêta est réduite après une sieste diurne. À l'éveil plus l'activité thêta est grande, plus la somnolence est importante(1). Le processus H régit l'équilibre entre le besoin de sommeil et le temps passé à l'état de veille de sorte que la propension au sommeil augmente progressivement durant la veille et diminue durant le sommeil. Un des neuromodulateurs important de cette régulation homéostatique est l'adénosine, un produit de dégradation de l'ATP. Elle est libérée par les neurones du SNC pendant les périodes de haute activité métabolique. La caféine est un

antagoniste de l'adénosine qui diminue l'activité à onde lentes pendant le sommeil qui suit sa prise. Pendant une veille prolongée, elle neutralise la somnolence subjective et modifie l'EEG de veille(1). L'accumulation de l'adénosine en intracérébral pendant la veille et sa diminution pendant le sommeil pourrait jouer un rôle dans l'évolution de la pression de sommeil(5).

1.5.2 Processus circadien ou horloge circadienne

L'horloge circadienne contrôle le cycle veille-sommeil et la structure interne du sommeil mais aussi de nombreuses activités biologiques. En effet il y a un contrôle circadien sur le sommeil, le système nerveux autonome, les performances cognitives, l'humeur, l'activité motrice, la mémoire et certaines sécrétions hormonales(1)(5). Plus récemment le système circadien vient d'être impliqué dans le contrôle de la division cellulaire, de l'apoptose dans le cancer, et dans la réparation de l'ADN(6)(7). L'importance du système circadien et de sa bonne synchronisation apparaît cruciale pour la santé. Les désordres chronobiologiques entraînent une réduction de l'état de santé et une augmentation des risques pathologiques associés.

L'horloge circadienne se situe dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus antérieur. La rythmicité de son activité est endogène et proche de 24 heures, elle est sous-tendue par une dizaine de gènes horloge dont l'activité cyclique est responsable du rythme circadien. Les mécanismes moléculaires impliquent les protéines BMAL1 et CLOCK qui forment un hétérodimère qui active la transcription des gènes horloge PER, CRY, ROR γ et REV-ERB α . Les protéines PER et CRY s'accumulent, lorsqu'elles atteignent un taux critique, elles forment un complexe avec le dimère BMAL1-CLOCK et inhibent leur propre transcription. La protéine REV-ERB α inhibe et la protéine ROR γ active la transcription de BMAL1. Ces boucles d'autorégulation positives et négatives sont à l'origine de la rythmicité circadienne endogène(1).

La seconde propriété fondamentale de cette horloge circadienne est qu'elle doit être synchronisée. En effet elle possède une activité endogène avec une période proche mais non égale à 24 heures. Elle doit être quotidiennement synchronisée sur 24 heures par l'environnement(4). La lumière est le plus puissant des synchronisateurs de l'horloge circadienne(8). Elle agit via une projection monosynaptique depuis la rétine vers les NSC. Deux systèmes rétiniens sont impliqués dans la transduction de l'information lumineuse vers l'horloge endogène : les cônes et bâtonnets de la rétine externe impliqués dans la vision perceptive et les cellules ganglionnaires à mélanopsine impliquées dans de nombreuses fonctions non visuelles(1). L'effet de la lumière sur l'horloge dépend de l'intensité lumineuse

et de sa durée. Plus le stimulus lumineux est intense et plus la durée d'exposition à ce stimulus est longue, plus l'effet sera important(8). Des études montrent que la lumière peut être utilisée pour éviter ou corriger des troubles du sommeil et de la synchronisation du système circadien(8). L'effet de la lumière dépend aussi de sa couleur. Une lumière bleue monochromatique peut être aussi efficace qu'une lumière blanche fluorescente 100 fois plus intense. L'effet de la lumière dépend de l'heure à laquelle elle est perçue. La lumière à laquelle nous sommes exposés le soir et en début de nuit a pour effet de retarder l'horloge alors que la lumière reçue en fin de nuit et le matin à l'effet inverse d'avancer l'horloge(8). C'est la lumière perçue tout au long de la journée qui permet de rester synchronisés sur une journée de 24 heures. Le synchronisateur le plus étudié après la lumière et pour lequel l'effet sur l'horloge circadienne humaine est indiscutable, est la mélatonine(9). D'autres synchronisateurs « non photiques » existent tel que la prise alimentaire, l'exercice physique ainsi que la température corporelle. Ils ont cependant un effet sur l'horloge moins important que la lumière et la mélatonine(1).

1.5.3 Modèle à deux processus en interaction

Il y a une interaction continue entre les deux processus H et C(1). Le processus homéostatique augmente exponentiellement pendant l'état de veille. L'accumulation de la pression de sommeil est contrecarrée par l'augmentation du processus circadien (pression de l'éveil) qui atteint un taux maximal en fin de journée. Au début de la sécrétion de la mélatonine, la pression de l'éveil chute brutalement mais la pression de sommeil est élevée, rendant propice l'endormissement. En fin de nuit, lorsque la pression de sommeil est basse, la pression de l'éveil reste basse également prolongeant la durée du sommeil. L'augmentation de la pression de l'éveil au matin provoque alors le réveil. Dans les conditions normales de vie, l'interaction entre ces deux processus permet de générer des épisodes de sommeil ininterrompus d'environ 8 heures et un maintien de l'éveil d'environ 16 heures (figure 6)(1).

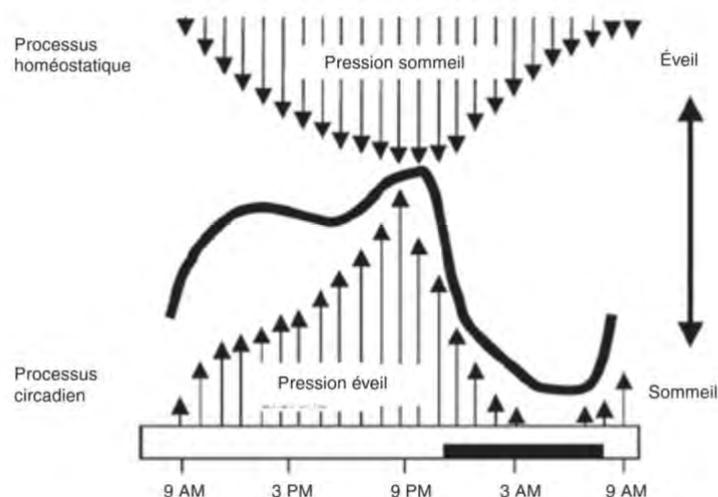


Figure 6. Évolution au cours du nyctémère du processus homéostatique et du processus circadien et représentation du niveau de la vigilance
(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.37)

1.6 Neurobiologie de la veille et du sommeil

Deux théories ont été proposées pour rendre compte des mécanismes de régulation des états de vigilance(4). L'une fait du sommeil un phénomène passif, conséquence de la cessation de l'activité d'éveil. L'autre fait du sommeil un phénomène actif, conséquence de la mise en jeu de mécanismes spécifiques. Aujourd'hui il est reconnu que ces deux notions ne sont pas exclusives mais au contraire rendent compte de mécanismes complémentaires(4). Les circuits neuronaux de l'éveil constituent un système permissif inhibiteur de nos deux types de sommeil, le SL et le SP. Lorsque cette inhibition est levée, la dynamique entre le SL et le SP peut s'exprimer. Ces deux stades sont produits par l'activation de deux réseaux de neurones distincts : un réseau exécutif, responsable du maintien du sommeil et un réseau permissif contrôlant son apparition. Ces populations neuronales associées à l'éveil, au SL et au SP fonctionnent un peu comme des interrupteurs : l'une d'entre elle entre en activité quand l'activité cesse dans l'autre et vice versa. Cette régulation est sous le contrôle de l'horloge biologique représentée par les NSC(4).

1.6.1 Structures de l'éveil

Le réseau de l'éveil est complexe et met en jeu des structures multiples et redondantes. Aucune des structures, prise isolément, n'est indispensable au maintien de l'activité corticale. Elles seraient chacune responsable de l'induction de l'éveil lors de comportements différents.

Les structures de l'éveil peuvent être divisés en systèmes éveillants monoaminergiques et en systèmes éveillants cholinergiques :

Les systèmes éveillants monoaminergiques sont les neurones histaminergiques du noyau tubéro-mamillaire (TMN) de l'hypothalamus postérieur, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, les neurones noradrénergiques des noyaux du locus cœruleus et les neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale(1).

Les systèmes éveillants cholinergiques sont les neurones à acétylcholine du tegmentum latéro-dorsal (LDT) et du tegmentum pédonculo-pontin (PPT)(1).

D'autres structures sont également impliquées dans l'éveil comme les neurones à orexines ou hypocrétines de l'hypothalamus postérieur, les neurones cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques du télencéphale basal, les neurones glutamatergiques des noyaux de la formation réticulée(1).

L'ensemble des populations de neurones décrites ci-dessus reçoit des collatérales des afférences sensorielles et végétatives qui participent au maintien de leur activité. Ces neurones responsables de l'induction et du maintien de l'éveil se projettent de façon diffuse sur l'ensemble des aires corticales et la plupart de ces systèmes d'éveil sont interconnectés (figure 7)(1).

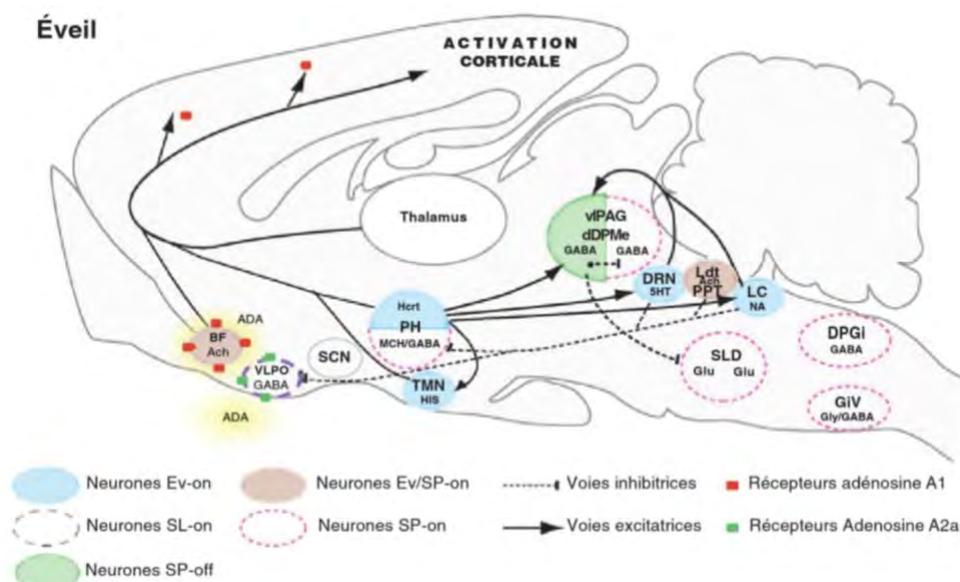


Figure 7. Schéma du réseau de l'éveil

5HT : sérotonine, ADA : adénosine déaminase, Ach : acétylcholine, BF : télencéphale basal, DPGi : noyau réticulé dorsal paragigantocellulaire, dDpMe : noyau profond réticulé mésencéphalique dorsal, DG : dentate gyrus, DRN : noyau raphé dorsal, GiV : noyau réticulé ventral gigantocellulaire, Glu : glutamate, Gly : glycine, Hcr : hypocretine (orexine), His : histamine, LC : locus coeruleus, Ldt : noyau tegmental latérodorsal, LPGi : noyau latéral paragigantocellulaire, MCH : hormone de mélanocortine, MPB : noyau parabrachial médian, mENT : cortex entorhinal médian, NAC : noyau accumbens, PH : hypothalamus postérieur, PPT : noyau pedunculo-pontin, PZ : zone parafaciale, RT : noyau réticulé thalamique, SCN : noyau suprachiasmatique, SLD : noyau sublatérodorsal, vlPAG : substance grise peri-aquéducule ventrolatérale, VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.16)

1.6.2 Réseaux neuronaux du sommeil lent

Le sommeil lent apparaît avec l'inhibition du système permissif de l'éveil et l'activation du système exécutif du sommeil lent qui est dépendant de l'activité du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO)(4). L'activation du VLPO a un effet inhibiteur sur l'activité du TMN de l'hypothalamus postérieur et sur les autres structures responsables de l'éveil. Les neurones GABAergiques de la VLPO et du thalamus ont une activité électrique régulière pendant le SL alors que les neurones des systèmes d'éveil ont une activité inexistante (histamine, acétylcholine, noradrénaline, hypocretine, dopamine). L'état du SL dépend aussi de la neurotransmission sérotoninergique et de la production de certains nucléosides dont l'adénosine. L'adénosine est capable d'activer la VLPO et d'inhiber les noyaux de la base du télencéphale (figure 8)(1).

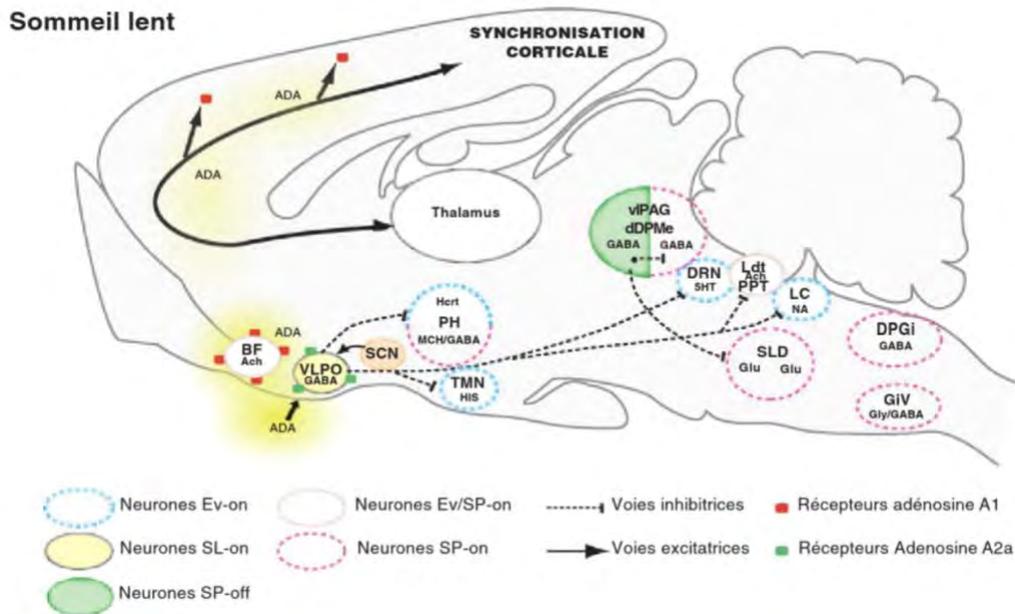


Figure 8. Schéma du réseau du sommeil lent

5HT : sérotonine, ADA : adénosine déaminase, Ach : acétylcholine, BF : télencéphale basal, DPGi : noyau réticulé dorsal paraventriculaire, dDPMe : noyau profond réticulé mésencéphalique dorsal, DG : dentate gyrus, DRN : noyau raphé dorsal, GiV : noyau réticulé ventral gigantocellulaire, Glu : glutamate, Gly : glycine, Hcrt : hypocréatine, TMN : noyau tubéro-mamillaire, His : histamine, LC : locus coeruleus, Ldt : noyau tegmental latérodorsal, LPGi : noyau latéral paraventriculaire, MCH : hormone de mélanocortine, MPB : noyau parabrachial médian, mENT : cortex entorhinal médian, NAC : noyau accumbens, PH : hypothalamus postérieur, PPT : noyau pedunculo-pontin, PZ : zone parafaciale, RT : noyau réticulé thalamique, SCN : noyau supra-chiasmatique, SLD : noyau sublatérodorsal, vIPAG : substance grise peri-aquéducale ventrolatérale, VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.19)

1.6.3 Réseaux neuronaux du sommeil paradoxal

L'apparition du sommeil paradoxal est inhibée à la fois par le système permissif de l'éveil et par certains systèmes mis en jeu au cours du SL(4). La levée de l'inhibition aminergiques vient libérer les mécanismes exécutifs du SP où l'acétylcholine joue un rôle primordial. Les neurones cholinergiques sont en effet responsables de la désynchronisation corticale. La glycine du tegmentum pontin latéral induit l'atonie caractéristique du SP. Le SP et l'éveil sont deux modes différents de fonctionnement du cerveau où l'activité cérébrale est cependant en tout point semblable sauf justement pour l'activité de certaines populations neuronales, qui font la

réticulé thalamique, SCN : noyau suprachiasmatique, SLD : noyau sublatérodorsal, vLPAG : substance grise peri-aquéducule ventrolatérale, VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique.

(Source : Les troubles du sommeil, Y. Dauvilliers, 2019, p.21)

1.6.4 Modèle de régulation « flip-flop »

De récentes études indiquent que les états de sommeil et d'éveil sont régulés par une inhibition réciproque par des populations de neurones dans l'hypothalamus et le tronc cérébral ce qui assure la stabilité de ces états et facilite le changement rapide entre l'état de sommeil et d'éveil(1). Cette interaction inhibitrice mutuelle engagerait les systèmes d'éveils et la VLPO. Ce modèle d'interaction réciproque entre les régions responsables de la veille et du sommeil est appelé « flip-flop » ou « modèle alternatif »(5). Dans ce modèle, l'activité de l'un des systèmes inhibe celle de l'autre, désinhibant ainsi sa propre activité. Cette configuration a été proposée pour expliquer les transitions rapides éveil-sommeil qui évite la survenue de longs états transitionnels, intermédiaires, qui seraient inadaptés car un demi-éveil ne permettrait pas de faire face à des situations d'urgence et un demi-sommeil ne serait pas récupérateur. Les régions aminergiques (noyau tuberomammillaire, locus coeruleus et raphé dorsal) induisent la veille par un effet direct excitateur et inhibent les neurones du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO) pendant la veille. Les neurones du VLPO inhibent ces régions aminergiques via leurs projections GABAergiques et galaninergiques actives pendant le sommeil. En effet les neurones de la VLPO sont promoteurs du sommeil et la perte de ces neurones provoque une insomnie profonde et un sommeil fragmenté. La VLPO contient deux populations de neurones : une population formant un cluster de neurones dans le « cœur » de la VLPO (VLPOc) et une population de neurones plus diffuse (VLPOex). Les neurones de la VLPOc se projettent sur le TMN et les neurones de la VLPOex se projettent plus largement sur le LC et les noyaux du raphé dorsal et médian. Cette interaction entre le VLPOc/VLPOex et les systèmes d'éveil (TMN, LC, raphé) peut être assimilée par analogie à un interrupteur électrique. Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral joue un rôle de stabilisation du modèle « flip-flop » en établissant des relations asymétriques avec les systèmes d'éveil et de sommeil(5). En effet les neurones à orexines envoient des projections excitatrices aux systèmes d'éveil du tronc cérébral et de l'hypothalamus, mais n'exercent pas d'influence inhibitrice directe sur les neurones de la VLPO, contrairement à ces derniers. Ils se positionnent donc comme un levier stabilisant l'éveil. Aussi les processus circadien et homéostatique influencent les deux systèmes

(VLPO et système de l'éveil) afin de consolider les périodes de sommeil et d'éveil (figure 10)(5).

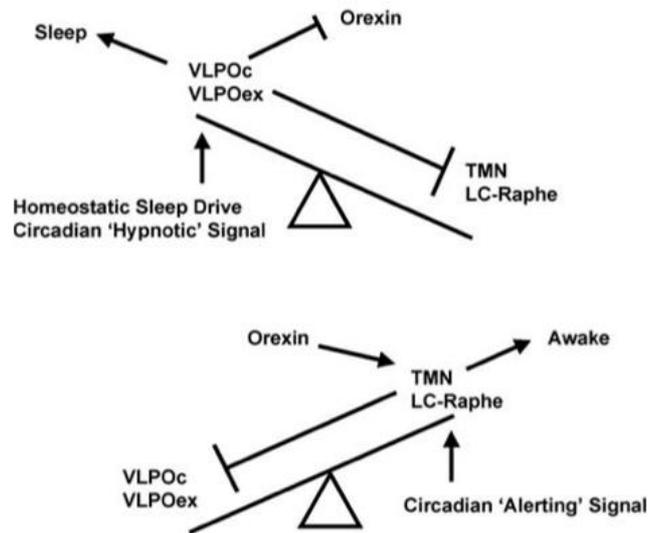


Figure 10. Le modèle de régulation « flip-flop »

Sleep : sommeil, Awake : éveil, Orexin : orexine, VLPOc/ex : noyau préoptique ventrolatéral, TMN : noyau tubéromamillaire, LC : locus coeruleus, Raphe : noyau du raphé, Homeostatic Sleep Drive : augmentation du besoin de sommeil ou processus homéostatique du sommeil, Circadian 'Hypnotic' Signal : signal circadien hypnotique, Circadian 'Alerting' Signal : signal circadien d'éveil

(Source: Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback, Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB, 2006, p.485)

1.7 Fonctions du sommeil

Le sommeil s'avère être une fonction vitale chez l'homme et chez nombre d'espèces animales. Une privation de sommeil extrême peut être létale. Les deux types de sommeil, sommeil lent et sommeil paradoxal, sont nécessaires à la survie. Les fonctions du sommeil ne sont pas encore totalement élucidées.

1.7.1 Le sommeil « nettoie » l'organisme

Il a une valeur restaurative. Il est essentiel pour la cognition et le maintien d'un fonctionnement cérébral sain. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) élimine les produits de dégradation

métaboliques du SNC. Le sommeil est associé à une augmentation du volume et de la clairance des produits de dégradation métaboliques du LCR(10). Lors du sommeil à ondes lentes ou sommeil profond en particulier on note un afflux entrant et sortant de LCR important dans le SNC(10). L'activité neuronale étant diminuée pendant le sommeil, les besoins en O₂ sont diminués, le flux sanguin est réduit au profit de l'augmentation de celui du LCR. Les toxines de l'organisme sont mieux éliminées pendant le sommeil. Cela a notamment été mis en évidence avec les β -amyloïdes (dont l'accumulation signe la maladie d'Alzheimer) dont la clairance est plus élevée pendant le sommeil(10).

1.7.2 Le sommeil consolide les mémoires

Tous les différents stades du sommeil sont impliqués et c'est leur succession au cours des cycles qui permet cette consolidation mnésique. Le SLP et le SP ont des rôles complémentaires dans la consolidation mnésique. Il existe deux principaux modèles de consolidation mnésique au cours du sommeil. Le premier, appelé « dialogue hippocampo-néocortical » ou modèle de consolidation systémique, concerne plus spécifiquement la mémoire épisodique (hippocampo-dépendante)(11). Selon ce modèle, les profils d'activité cérébrale associés à un nouvel apprentissage sont « rejoués » au cours du sommeil post-apprentissage au sein de réseaux neuronaux hippocampiques. La récapitulation de l'information favorise son inscription durable dans les sites néocorticaux de stockage à long terme. Le dialogue hippocampo-néocortical implique une réorganisation des régions cérébrales sous-tendant la récupération des souvenirs. Il repose sur l'intervention coordonnée de plusieurs acteurs que sont les réactivations neuronales, l'environnement neurochimique, les ondes lentes et les fuseaux de sommeil. Toute augmentation pharmacologique des niveaux d'acétylcholine ou de cortisol en SLP altère la consolidation en mémoire épisodique. De la même manière, réduire la transmission cholinergique en SP inhibe la consolidation en mémoire procédurale(11).

L'autre modèle s'intéresse à la consolidation au plan cellulaire : c'est la théorie de l'homéostasie synaptique(11). Pendant l'éveil, l'encodage des informations nouvelles renforce l'activité de certaines synapses : c'est ce qu'on appelle la potentiation synaptique. Pendant le sommeil lent, les ondes lentes vont permettre une « recalibration » de ces synapses « potentiées » à un niveau acceptable en termes de coût énergétique et de volume tissulaire, de manière à préserver ces synapses pour de futurs encodages. Ce phénomène de recalibrage est proportionnel au niveau de potentiation de chaque synapse, conservant ainsi une trace des expériences passées(11). Les deux modèles coexistent, mais opèrent au sein de régions

cérébrales différentes, pour permettre la consolidation des informations récemment acquises(11). Restent encore beaucoup de parts de mystère à explorer, notamment le rôle du sommeil paradoxal, cette phase de sommeil si particulière, pendant laquelle notre cerveau élabore des constructions mentales aussi complexes que fascinantes : les rêves.

1.7.3 Le sommeil, l'horloge circadienne et les concentrations hormonales

Les concentrations de nombreuses hormones varient au cours du nyctémère. Le sommeil et l'horloge circadienne influencent ces variations et expliquent en partie cette rythmicité des concentrations hormonales. Le sommeil peut avoir un effet important sur les concentrations de certaines hormones (GH, prolactine...) et peu d'incidence sur d'autres, plus sensibles au système circadien (mélatonine, cortisol...)(12).

La mélatonine est une hormone impliquée dans le sommeil et le rythme circadien. Elle est produite par la glande pinéale en réponse à l'absence de lumière et est sécrétée préférentiellement pendant la nuit avec un pic situé vers 3h du matin. Ce rythme endogène est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance jour/nuit. Plusieurs études ont également démontré que la mélatonine endogène ou exogène augmente le temps total de sommeil(9).

L'horloge circadienne stimule, en fin de nuit, la sécrétion de cortisol indispensable aux dépenses énergétiques de l'activité diurne. Au cours de la journée, la cortisolémie est plus élevée tôt le matin puis elle décroît progressivement pour atteindre le nadir en première partie de nuit. Dans les conditions physiologiques normales, le cycle de sécrétion du cortisol est en opposition de phase avec celui de la mélatonine. Les NSC stimulent la libération de CRH régulant positivement la libération des corticostéroïdes. Le sommeil à ondes lentes aurait un effet inhibiteur sur la sécrétion de cortisol(12).

L'hormone de croissance (GH) est également influencée par le sommeil. La sécrétion de l'hormone de croissance est stimulée par la GHRH (growth hormone releasing hormone) ou somatocrine, sécrétée par l'hypothalamus d'une manière pulsatile et selon un cycle circadien avec un maximum durant le sommeil lent. La concentration de l'hormone de croissance dans le plasma présente des pics au cours du nyctémère avec un maximum durant les premières

heures du sommeil. On note une corrélation entre les pics de GH et l'occurrence cyclique de la phase de sommeil à ondes lentes(12).

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. Ses rôles sont multiples : lactation, croissance, immunité. Sa concentration augmente juste en début de sommeil et ce quel que soit l'heure d'endormissement. On observe que les sujets atteints d'hyperprolactinémie (augmentation excessive de prolactine dans le sang) ont des phases de sommeil à ondes lentes plus élevées que physiologiquement(12).

Le sommeil aurait un effet inhibiteur sur la sécrétion de TSH et indirectement des hormones thyroïdiennes. La TSH est une hormone contrôlant le fonctionnement de la thyroïde, le taux de cette hormone est très variable : on constate une augmentation de la concentration en TSH dans le sang avant l'endormissement puis reste à une valeur constante et diminue lors des éveils(12).

On observe une influence circadienne sur les concentrations respectives de glucose et d'insuline. Leur sécrétion augmente au cours du sommeil(12).

La ghréline et la leptine sont des hormones impliquées dans la régulation de la balance énergétique. La ghréline stimule l'appétit et la prise alimentaire tandis que la leptine, hormone de la satiété, inhibe la prise alimentaire. Les taux de ghréline sont augmentés pendant la première partie de nuit alors que la leptine augmente pendant la nuit et atteint sa concentration maximale au matin. La privation de sommeil augmente la concentration de ghréline et diminue celle de leptine. La ghréline augmente la sécrétion de GH et augmente la proportion de sommeil à ondes lentes mais diminue celle de sommeil paradoxal. La leptine augmente également la proportion de sommeil à ondes lentes et diminue le sommeil paradoxal(12).

Le sommeil et l'horloge circadienne influencent de nombreuses autres hormones et pour certaines les mécanismes ne sont pas encore élucidés.

1.7.4 Le sommeil et l'immunité

De nombreuses données expérimentales permettent de tisser des premiers liens entre sommeil et immunité : la production de certains médiateurs de l'immunité aurait ainsi un rythme circadien(13). La nature ou le nombre de cellules immunitaires comme les leucocytes ou les

lymphocytes NK seraient altérés par la privation de sommeil. Enfin, en activant des médiateurs de l'immunité pro-inflammatoire (interleukine 1, TNF alpha...), certains épisodes infectieux viraux ou bactériens favoriseraient l'allongement de la durée de sommeil(13).

1.8 Les rôles du sommeil lent et du sommeil paradoxal

Les fonctions respectives du sommeil lent et du sommeil paradoxal sont peu connues, il n'est pas encore compris pourquoi ces deux états distincts du sommeil ont émergé dans l'évolution. Le sommeil lent et le sommeil paradoxal auraient des contributions à la fois distinctes et complémentaires aux fonctions globales du sommeil évoquées précédemment.

1.8.1 Le rôle du sommeil lent

Le sommeil lent a montré être impliqué dans plusieurs processus de « nettoyage » du cerveau. Les oscillations corticales lentes permettraient le traitement d'informations et la plasticité cérébrale. La diminution du flux sanguin cérébral et la diminution de l'activité de certaines aires cérébrales observées lors du sommeil lent seraient des mécanismes de compensation pour le maintien de l'homéostasie cérébrale(14).

Le sommeil à ondes lentes s'accompagne d'une diminution de la consommation de glucose et d'oxygène, aussi bien au niveau cérébral qu'au niveau de l'organisme suggérant une fonction de récupération physique et de conservation d'énergie(14).

Aussi un lien a été démontré entre les oscillations lentes (<1Hz) et les fuseaux de sommeil caractéristiques du sommeil lent et le renforcement de la mémoire. En effet le dialogue entre le tronc cérébral et l'hippocampe est important durant la consolidation mnésique et apparaît comme largement régulé par les ondes lentes et les fuseaux de sommeil. Le sommeil lent posséderait donc un rôle essentiel dans la consolidation de la mémoire et dans l'apprentissage(14).

1.8.2 Le rôle du sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est plusieurs choses : un état comportemental, un état cérébral, un état de rêve et un état paradoxal avec une paralysie musculaire, des mouvements rapides oculaires et une activation du cortex cérébral. Ces composantes sont-elles complémentaires et impliquées dans une fonction commune ou servent-elles à des fonctions différentes ? La fonction biologique du sommeil paradoxal reste un mystère mais plusieurs théories ont été avancées.

La prédominance relative du sommeil paradoxal dans les premiers stades de développement a permis d'avancer l'hypothèse que le sommeil paradoxal a une fonction particulièrement importante dans le développement cérébral. Ce développement de la plasticité cérébrale ne se résumerait pas aux premiers stades de la vie mais tout au long de la vie(15).

Des arguments avancent que le sommeil paradoxal aurait lui aussi un rôle dans le processus mnésique et l'apprentissage(11). En effet le rythme thêta majoritairement présent pendant le sommeil paradoxal aurait un lien avec la consolidation mnésique. Aussi le sommeil paradoxal permettrait un meilleur apprentissage en « nettoyant » les synapses et donc en préparant les potentialisations nécessaires à l'apprentissage du jour suivant(11).

De plus il pourrait permettre l'élimination d'informations parasites. C'est la théorie de l'apprentissage inversé ou « reverse learning » développée par Crick & Mitchison(16). Lors du sommeil paradoxal, les informations accumulées pendant la journée seraient traitées et par le biais de mécanismes d'apprentissage inversé, certaines informations seraient éliminées(16). Le sommeil paradoxal permettrait notamment de traiter les informations émotionnelles et serait important pour réguler les émotions(16). Michel Jouvet fait aussi l'hypothèse que les rêves du sommeil paradoxal renforceraient les comportements non communément rencontrés pendant la veille dans le but de mieux appréhender ces situations à l'éveil(16). Il aurait donc un rôle primordial dans la mise en jeu des capacités d'adaptabilité et dans le maintien d'une santé mentale saine.

2 Insomnie : physiopathologie, diagnostic et traitements

2.1 Définition de l'insomnie

L'insomnie est un trouble du sommeil caractérisé par une insuffisance ressentie de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation des tâches, somnolence.

Le sujet est insatisfait de la quantité ou de la qualité de son sommeil associé ou non à des difficultés d'endormissement, de multiples réveils nocturnes avec difficulté pour se rendormir et/ou un réveil matinal plus tôt que désiré.

Elle se différencie du manque de sommeil par sa difficulté ou impossibilité de trouver le sommeil malgré des conditions propices à l'endormissement(17).

La notion même d'insomnie repose sur la plainte ou la description du patient. Ce premier point renvoie nécessairement aux classifications existantes, qui détaillent les divers types d'insomnie, celles du DSM IV (annexe 1), de la CIM 10 (annexe 2) et de l'ICSD (International Classification of Sleep Disorders) (annexe 3)(17).

Le diagnostic spécifique de l'insomnie est complexe. L'insomnie peut être classée en fonction de sa durée, de sa sévérité, de sa quantité ou de sa qualité et de la présence ou non de comorbidités.

2.2 Classification des insomnies de l'adulte

Cette classification non exhaustive tente de résumer les classifications du DSM IV (annexe 1), de la CIM 10 (annexe 2) et de l'ICSD (annexe 3) qui sont reconnues comme les référentiels internationaux de l'insomnie(17).

2.2.1 L'insomnie due à une hygiène du sommeil inadéquate

L'insomnie est présente depuis au moins un mois, est en rapport avec des horaires impropres, des consommations ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

2.2.2 Les insomnies aiguës ou d'ajustement

Il s'agit d'insomnies occasionnelles ou transitoires, d'une durée de quelques jours à 3 mois, liées à des événements stressants ou à des situations nouvelles générant un stress. Celles-ci peuvent être récidivantes ou se chroniciser.

2.2.3 Les insomnies chroniques

Ce sont des insomnies observées sur une durée minimale de 1 mois. Elles peuvent être sans ou avec des comorbidités associées.

Sans comorbidité dites insomnies chroniques primaires

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

- L'insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil : les plaintes d'insomnie coexistent avec les résultats normaux des enregistrements de sommeil.
- L'insomnies idiopathiques : début dans l'enfance ; insomnie permanente et stable.

Avec comorbidités dites insomnies chroniques secondaires

- L'insomnie liée à une pathologie mentale : état dépressif, trouble bipolaire, trouble anxieux généralisé, attaques de panique, troubles compulsifs...
- L'insomnie liée à une pathologie physique : pathologie douloureuse, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathie, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathie dégénérative...

2.2.4 Les insomnies liées à une drogue ou une substance perturbant le sommeil : psychostimulants (caféine, nicotine...), alcool, hypnotiques, médicaments, aliments ou toxiques...

2.2.5 Les insomnies associées à d'autres troubles du sommeil

Les troubles dits « organiques » comme les mouvements périodiques des membres, le syndrome des jambes sans repos, les apnées du sommeil, obstructives ou centrales ou encore le bruxisme. Mais aussi ce qu'on appelle les parasomnies : terreurs nocturnes, cauchemars, somnambulisme.

2.2.6 Les insomnies dû aux troubles des rythmes circadiens

Les rythmes circadiens peuvent se retrouver perturbés par une avance ou un retard de phase, par des décalages horaires (jet-lag ou travail posté) ou par des irrégularités des cycles veille-sommeil.

2.3 Epidémiologie

La prévalence de l'insomnie dépend de la définition que l'on adopte. L'étude menée par Santé Publique France(18) reposant sur les critères de l'ICSD (annexe 4) observe en France en 2010 une proportion d'insomniaques de 16,1% et une proportion en 2017 de 13,9% (pour une insomnie présente depuis au moins 1 mois). Cette diminution n'est significative que parmi les hommes, cette proportion étant passée de 12,8% à 9,6%. Selon l'âge, elle n'apparaît en baisse que parmi les 45-54 ans (-5 points) et les 65-75 ans (-4,5 points). Parmi les 18-75 ans 13,1% déclarent des symptômes suggérant une insomnie chronique : 16,9% des femmes et 9,1% des

hommes en 2017 (figure 11)(18). En revanche, plusieurs études montrent que l'effet âge est, au moins en partie, expliqué par l'état de santé et les habitudes de sommeil(17).

Le croisement des différents indicateurs met en évidence une corrélation entre les courts dormeurs et l'insomnie chronique : 61% des sujets se plaignant d'insomnie sont des courts dormeurs et 22,3% des courts dormeurs sont insomniaques selon le BEH de SPF de mars 2019(18).

En l'état actuel des connaissances, d'autres modèles sont nécessaires pour évaluer l'impact réel des variables socioéconomiques sur ces chiffres.

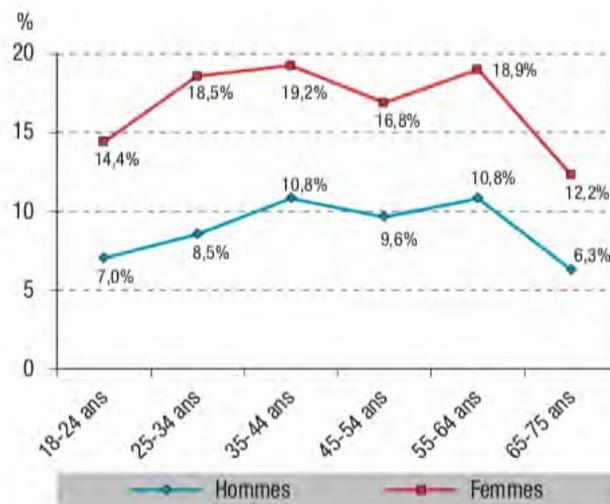


Figure 11. Proportion de personnes en insomnie chronique, selon le sexe et l'âge
Baromètre de Santé Publique France 2017

(Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire Santé Publique France, 2019, p.155)

2.4 Physiopathologie de l'insomnie

La nature de l'insomnie est complexe et il n'y a à ce jour pas de modèle universellement admis pour expliquer la physiopathologie de l'insomnie. Plusieurs travaux ont été réalisés en empruntant de multiples modèles : génétiques, moléculaires, neurobiologiques, socio-environnementaux afin de proposer un modèle intégré. Le fil conducteur de ces éléments est la notion d'hyperveil : l'insomnie comme excès de vigilance.

2.4.1 Génétique

Le besoin de sommeil aurait une détermination génétique impliquant les gènes de l'horloge, mais aussi des gènes intervenant dans la plasticité neuronale, la réactivité au stress et la santé

mentale. L'histoire familiale doit être prise en considération lors de l'anamnèse pour déceler une éventuelle vulnérabilité génétique(19).

2.4.2 Mécanismes moléculaires

La régulation du processus veille-sommeil implique de nombreuses molécules et en particulier des neurotransmetteurs. Certains ont des fonctions d'inhibition du sommeil comme les catécholamines, les orexines et l'histamine. D'autres ont des fonctions d'induction du sommeil notamment le GABA, l'adénosine, la sérotonine, la mélatonine, la prostaglandine D2(19).

2.4.3 Dysfonctionnement des processus neurobiologiques

On observe dans l'insomnie une dérégulation de processus neurobiologiques tel que l'activation simultanée d'aires promotrices de la veille et d'aires promotrices du sommeil, la désynchronisation entre le processus H et C qui perturbe fortement le sommeil ou la réduction de la concentration corticale en GABA, neurotransmetteur promoteur du sommeil(19).

2.4.4 Hyperéveil

On peut distinguer trois dimensions dans l'hyperéveil : cognitive, physiologique et corticale(19).

Le cortisol, la température corporelle et la fréquence cardiaque sont des éléments physiologiques qui sont impliqués dans l'hyperéveil. On observe des troubles du sommeil en cas d'hyperthermie. Aussi une augmentation du tonus vagal a été décrite chez des patients insomniaques.

L'hyperéveil cortical se traduit par une augmentation de l'activité de haute fréquence proches des conditions d'éveil et une baisse de l'activité basse fréquence habituellement observée dans le sommeil profond. Cela a pour conséquence une instabilité du sommeil profond mais aussi une fragmentation et une diminution de la durée du sommeil paradoxal, qui serait responsable de la sensation d'éveil et de sommeil non réparateur dans l'insomnie.

La dimension cognitive de l'hyperéveil se définit par une difficulté à contrôler ses pensées au moment de l'endormissement et des réveils nocturnes. Il s'agit principalement de tendances anxieuses qui peuvent prendre la forme d'inquiétudes ou de ruminations excessives.

2.4.5 Éléments cognitifs et comportementaux

Le modèle tripartite « 3P » de Spielman(20), décrit en 1987, est un des modèles comportementaux élaborés pour expliquer l'insomnie et sa chronicisation. Il décrit des facteurs prédisposants, précipitants et perpétuants. Les facteurs prédisposants tels que l'âge, le sexe, le génotype qui constituent une susceptibilité individuelle c'est à dire un terrain à risque d'insomnie. Les facteurs précipitants sont tous les évènements déclencheurs entraînant un basculement dans l'insomnie aiguë, en particulier les facteurs de stress. Des facteurs perpétuants qui sont des comportements inadaptés et croyances erronées sur le sommeil qui installent le trouble dans la durée, entretiennent l'insomnie(20).

Le modèle de contrôle de stimulus a été décrit par Bootzin(21) en 1972. Il a identifié des stimuli qui facilitaient l'endormissement (un environnement calme, sombre), ou le gênait (le téléphone, l'inquiétude...). L'insomnie est le résultat d'un « déconditionnement ». Le lit et environnement de la chambre sont associés avec l'éveil, la frustration et d'autres activités (écrans, travail, lecture...)(21).

Le modèle cognitif d'Harvey(22), décrit en 2002, traduit l'insomnie comme un cercle vicieux : après quelques premières nuits d'insomnie, la personne développe une inquiétude au risque de ne pas trouver le sommeil. Cela augmente sa vigilance au moment de l'endormissement, ce qui gêne le sommeil, renforce sa crainte et entraîne un conditionnement négatif au coucher(22).

Le modèle psychobiologique, variante du modèle cognitif, intègre la notion que le sommeil doit être un processus naturel, non intentionnel et non attentionnel, alors qu'un insomniaque va justement augmenter son attention et sa volonté au moment de dormir(23).

Tous ces éléments sont réunis dans le modèle physiopathologique synthétique proposé par Levenson en 2015 (figure 12)(19).

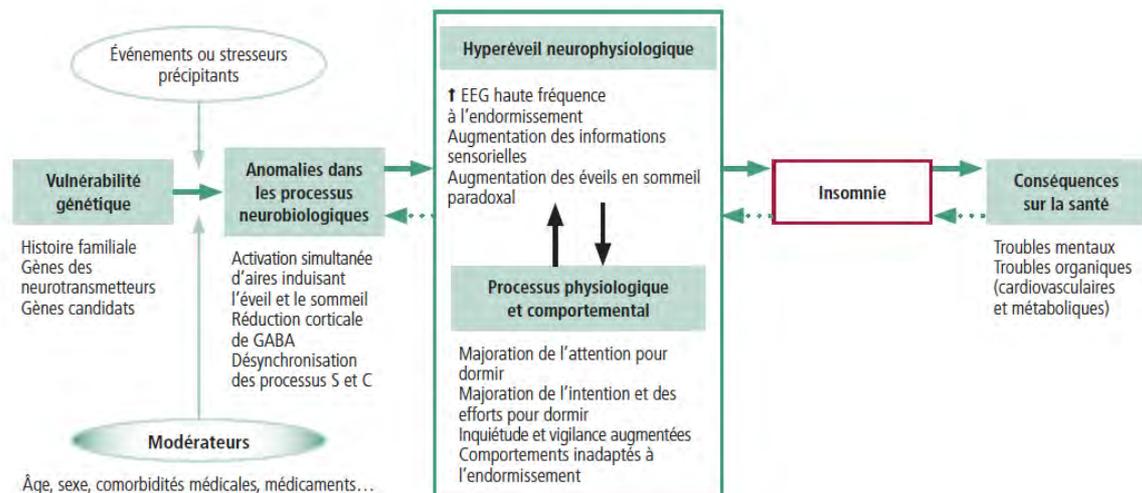


Figure 12. Modélisation de la physiopathologie de l'insomnie

(Source: The Pathophysiology of Insomnia, The Contemporary Reviews in Sleep Medecine, Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ, Chest, 2015, p.1188)

2.5 Diagnostic de l'insomnie

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé et les recommandations internationales, le diagnostic d'insomnie repose sur un recueil des données cliniques qui permet de définir la plainte d'insomnie, les conditions du sommeil, les particularités des rythmes veille-sommeil. Le diagnostic d'insomnie est fondé sur la plainte du patient et est éminemment subjectif.

2.5.1 La démarche diagnostique

En premier lieu l'entretien clinique vise à identifier la nature de la plainte, en considérant l'ensemble du cycle veille-sommeil(17) :

- Le type, l'ancienneté, la durée et la sévérité de l'insomnie
- La présence de répercussions diurnes : fatigue, tension, irritabilité, altération de l'humeur, trouble de la concentration, de la mémoire, somnolence...
- Les traitements utilisés précédemment ou présentement
- Le temps passé au lit, le temps de sommeil

Il faut par la suite préciser les facteurs environnementaux : le rythme de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil (activités de fin de journée, rituels, sieste...), les facteurs

d'hyperéveil avec l'existence d'évènements déclenchants qui seraient des sources possibles de stress(17).

Il convient aussi de rechercher les symptômes évocateurs de troubles du sommeil associés (apnées du sommeil, mouvements périodiques des membres, syndrome des jambes sans repos) ou une pathologie associée, aiguë ou chronique (états douloureux, troubles psychiques, cardiopathies, troubles respiratoires ou thyroïdiens, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives)(17).

Il est important de déceler l'usage de substances perturbant le sommeil (médicaments, stimulants, alcool, drogues) et de détecter des associations mentales conduisant à une hygiène de sommeil inadéquate(17).

2.5.2 Les outils pour la démarche diagnostique

De nombreuses échelles et questionnaires ont été développés en médecine du sommeil à visée diagnostique et d'évaluation(17) :

L'agenda du sommeil (annexe 4) est un outil fondamental unanimement adopté dans les centres spécialisés et recommandé par la Haute Autorité de Santé dans la prise en charge d'une plainte d'insomnie. Il retrace graphiquement la structure quotidienne du sommeil. Il est rempli quotidiennement par le patient lui-même à partir de sa perception du sommeil de la veille. Son caractère subjectif est particulièrement adapté à l'évaluation de l'insomnie dont le diagnostic est fondé sur la plainte du patient(17).

La sévérité de l'insomnie peut être évaluée au moyen de l'échelle de sévérité de l'insomnie, Index de Sévérité de l'Insomnie ISI (annexe 5). Elle évalue en sept questions les difficultés que peuvent ressentir les patients insomniaques la nuit et leurs conséquences sur la journée. Elle permet aussi d'évaluer l'évolution de la sévérité de l'insomnie en réponse à un traitement(17).

L'échelle de somnolence d'Epworth (annexe 6) est utilisée dans l'évaluation des apnées du sommeil en particulier. Elle est constituée de huit questions évaluant le risque d'endormissement dans des situations de vie courante. Les seuils permettent de définir une

somnolence normale, douteuse ou pathologique. Pour évaluer la somnolence diurne, d'autres échelles existent comme l'échelle de Karolinska et de Stanford(17).

L'échelle de fatigue de Pichot (annexe 7) évalue plutôt la notion de fatigue physique et associée à l'échelle d'Epworth elle permet de distinguer une plainte de fatigue d'origine organique ou psychiatrique (score d'Epworth normal et score de Pichot élevé) d'un problème intrinsèque du sommeil (où les deux scores sont élevés)(17).

L'actimétrie est un examen indiqué dans le cadre d'une évaluation objective des rythmes circadiens. Un système piézoélectrique sensible aux accélérations des mouvements est porté au poignet et enregistre l'activité motrice pendant le sommeil et la veille. Elle est utile pour estimer certains paramètres du sommeil comme la durée totale de sommeil, le temps d'endormissement(17)...

La polysomnographie de nuit n'est pas indiquée en routine dans le cadre du bilan d'une insomnie chronique et ne se pratique qu'en cas de suspicion raisonnable de syndrome d'apnées du sommeil, de troubles moteurs, de plainte de somnolence diurne excessive, s'il existe une incertitude quant au diagnostic ou en cas d'échec d'un traitement bien mené(17).

2.6 Conséquences de l'insomnie sur la santé

L'insomnie chronique est un facteur de risque considérable pour les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète de type 2, le reflux gastroœsophagien (RGO) et l'asthme.

2.6.1 Insomnie et maladies cardiovasculaires

L'insomnie est un facteur de risque pour la morbidité comme la mortalité cardiovasculaire. L'insomnie crée une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HT-HP) avec une augmentation de la libération de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) entraînant l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, une élévation des taux de cytokines inflammatoires et de protéine C réactive (CRP). Elle accélère également l'athérogénèse (formation des athéromes). L'étude HUNT de 2012 a observé un risque plus élevé de 27 à 45% d'infarctus du myocarde chez des patients souffrant d'insomnie chronique(24).

2.6.2 Insomnie et diabète de type 2 (DT2)

Il est estimé dans une étude de 2018 que le risque de développer un DT2 est proportionnel à la durée de l'insomnie. Ainsi il est observé chez les patients atteints d'insomnie chronique depuis moins de 4 ans, un risque de DT2 augmenté de 14%, pour ceux touchés depuis 4 à 8 ans de 38% et ceux touchés par l'insomnie chronique depuis plus de 8 ans de 51%. De nombreux mécanismes seraient impliqués notamment la dérégulation de l'axe HT-HP avec une augmentation des taux de cortisol, un dysfonctionnement du métabolisme du glucose, un déséquilibre du système ghréline-leptine qui augmente l'appétit et le risque d'obésité entraînant une insulino-résistance et une hyperglycémie(24).

2.6.3 Insomnie et RGO

Il y a une corrélation entre le RGO et un sommeil perturbé. Les patients atteints de symptômes du RGO ont plus de difficulté à initier le sommeil et à le maintenir. Les symptômes du RGO augmente donc le risque d'insomnie chronique. Réciproquement les patients atteints d'insomnie chronique ont un risque multiplié par trois de développer des symptômes du RGO. Cette corrélation a été mise en évidence dans plusieurs études(24).

2.6.4 Insomnie et asthme

Un risque plus élevé d'asthme et de rhinite d'origine allergique est observé chez les patients souffrant d'insomnie. Plusieurs facteurs pourraient être impliqués notamment l'élévation des médiateurs inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6). Aussi, une diminution de la production d'interféron- γ et de son rôle protecteur est observé lors d'une insomnie chronique pouvant alors participer à cette augmentation du risque d'inflammation des voies respiratoires(24).

2.6.5 Insomnie et dysthyroïdies

Cette relation n'est pas encore très connue mais plusieurs études ont mis en évidence que la dérégulation de l'axe HT-HP chez les insomniaques entraîne une augmentation des taux de l'hormone thyroïdienne (TRH) qui stimule positivement la thyroïdostimuline (TSH) régulant à son tour positivement les hormones thyroïdiennes(24).

2.6.6 Insomnie et troubles anxiodépressifs

Plusieurs études ont mis en évidence une comorbidité de l'insomnie associée aux troubles anxiodépressifs : plus d'un insomniateur sur deux décrit une pathologie anxieuse associée(17).

2.7 Poids socioéconomique de l'insomnie

L'insomnie génère des séquelles qui peuvent être ressenties par les individus dans les dimensions cognitives, physiques, psychiques et sociales, de leur vie quotidienne. Ce ressenti est d'autant plus fort que l'insomnie est sévère. L'insomnie est associée avec un état de santé, physique et psychique dégradé. Le lien direct entre insomnie et une augmentation des accidents de la route est difficile à établir dans la mesure où la médication semble avoir un impact important. Les patients insomniaques ont un recours aux soins plus important que les bons dormeurs. Une étude contrôlant le modèle par des variables de morbidité montre que le recours aux consultations médicales et à l'hospitalisation est expliqué par l'état de santé dégradé des insomniaques. En France, le coût direct de la prise en charge de l'insomnie a été estimé à 1,6 milliards d'euros en 1995(25). L'absence de nombreuses données conduit à des approximations importantes et vraisemblablement à une surestimation.

2.8 Moyens thérapeutiques

Dans les insomnies comorbides, le traitement vise d'abord la comorbidité, comme une douleur, une dépression ou un autre trouble somatique.

Les moyens thérapeutiques centrés sur l'insomnie proprement dite sont :

- Les traitements non médicamenteux
- Les traitements médicamenteux

2.8.1 Traitements non médicamenteux

Une gamme variée de traitements est proposée et regroupée habituellement sous le vocable de thérapies cognitivocomportementales (TCC)(26).

Ces thérapies combinent :

- Les règles d'hygiène de sommeil

- La restriction de sommeil
- Le contrôle du stimulus
- Les techniques de relaxation
- La thérapie cognitive proprement dite

De nombreux travaux ont montré l'amélioration significative par ces approches de l'endormissement, du maintien du sommeil, du fonctionnement diurne et une amélioration du temps total de sommeil(17). Des études plus récentes ont montré leur intérêt dans les insomnies du sujet âgé et dans les insomnies comorbides, dans lesquelles la comorbidité associée s'améliorait également(17).

2.8.1.1 Règles d'hygiène de sommeil

Il s'agit de recommandations simples permettant d'avoir une bonne hygiène de sommeil(17) :

- Dormir selon ses besoins
- Adopter un rythme régulier d'éveil et de sommeil

Pour diminuer l'hyperéveil somatique :

- Eviter la consommation d'excitants (caféine, théine, chocolat, alcool, nicotine)
- Manger un repas du soir léger et équilibré

Afin de ne pas perturber les facteurs circadiens :

- Dormir dans un endroit obscur (stores, masque pour les yeux)
- Dormir dans une pièce à une température située entre 18 et 20°C.
- Pratiquer un exercice physique dans la journée mais pas 2 ou 3 heures avant le coucher

Pour un meilleur contrôle des facteurs psychologiques et environnementaux :

- Aménager un environnement agréable, propre et accueillant
- Dormir au calme (bouchons d'oreille)

2.8.1.2 Restriction de sommeil

La restriction du sommeil consiste à limiter le nombre d'heures passées au lit de façon assez stricte et selon des horaires très réguliers sept jours sur sept. Il s'agit de provoquer volontairement une privation relative de sommeil, ce qui aura pour effet : d'augmenter rapidement la qualité du sommeil (endormissement, profondeur et continuité du sommeil), de renverser rapidement une situation où le patient luttait pour dormir qui se trouve remplacée par

une situation dans laquelle il lutte pour rester éveillé, de synchroniser et de renforcer le signal de l'horloge biologique(17).

2.8.1.3 Contrôle des stimuli

Il consiste à rétablir le lien entre le contexte, l'environnement de la chambre, le lit et le sommeil. Il permet d'expliquer que l'association entre le lit, la chambre, et d'autres activités comme écouter la radio, travailler, manger, regarder la télévision, utiliser son portable sont incompatibles avec le sommeil. Le lit doit être réservé uniquement pour le sommeil et l'activité sexuelle. Il faut alors rester au lit uniquement si l'on dort et se lever si l'endormissement n'a pas lieu dans les 15 minutes après le coucher. Il consiste aussi à expliquer la différence entre la somnolence et la fatigue : la somnolence indique un certain besoin de sommeil, mais la fatigue nous signifie que nous avons besoin de changer de type d'activité, il est donc important de n'aller au lit que s'il y a somnolence. Maintenir une heure de lever régulière tous les matins en incluant les fins de semaine et ne pas faire de siestes intempestives le jour permet une meilleure homéostasie du sommeil(17).

2.8.1.4 Techniques de relaxation

La pratique régulière d'exercices de respiration, méditation ou yoga aide à améliorer la structure du sommeil et à réduire l'anxiété et le stress souvent impliqués dans les problèmes de sommeil. Des études ont montré que la gestion du stress avec des techniques de relaxation et de méditation en pleine conscience aident à améliorer l'attention et la concentration et à réduire l'hyperéveil et l'état anxieux de patients atteints d'insomnie(17).

2.8.1.5 Thérapie cognitive

La thérapie cognitive a pour but d'aider le patient à restructurer ses pensées dysfonctionnelles concernant le sommeil : « l'insomnie est causée par un déséquilibre chimique et rien ne peut améliorer mon sommeil s'il n'est pas corrigé » ; « je ne peux pas fonctionner après une mauvaise nuit de sommeil » ; « mes émotions négatives et mes difficultés rencontrées le jour sont les conséquences de mon insomnie uniquement » ; « si je n'ai pas assez d'heures de sommeil, je dois compenser en restant plus longtemps au lit »(17).

Les principaux conseils sur le plan cognitif sont de maîtriser les attentes du patient insomniaque, que celles-ci restent réalistes, de remettre en question les causes auxquelles il attribue son insomnie, que l'insomnie n'est pas la cause de toutes les difficultés qui surviennent le jour. Il est nécessaire de déculpabiliser le patient et l'inviter à dédramatiser après une mauvaise nuit de sommeil. Le sommeil ne doit pas être au centre des préoccupations du patient. Il faut également l'accompagner pour développer de la tolérance aux conséquences du manque de sommeil.

2.8.2 Traitements médicamenteux

En théorie la place du médicament reste limitée mais en pratique courante les agents hypnogènes, avec ou sans prescriptions médicales sont fréquemment utilisés.

On distingue plusieurs classes de traitements médicamenteux(1) :

- Les benzodiazépines et produits apparentés
- Les antihistaminiques de type H1 non phénothiaziniques
- Les antidépresseurs comme traitement de l'insomnie
- La phytothérapie
- L'aromathérapie
- Les agonistes des récepteurs à la mélatonine : mélatonine, rameltéon, agomélatine
- Plus récemment et non commercialisé en France, les antagonistes des récepteurs aux orexines.

3 Rôle du système GABAergique et du système orexinergique dans le sommeil et l'insomnie

Deux systèmes neuronaux ont principalement démontré une implication dans la régulation du sommeil et de la veille : le système GABAergique et plus récemment le système orexinergique ou hypocrétinergique.

3.1 Le système GABAergique

L'acide γ -aminobutyrique ou GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Environ un tiers des synapses cérébrales utilisent le GABA comme neurotransmetteur. La présence de GABA dans le cerveau a été rapportée pour la première fois

en 1950 par E. Roberts et S. Frankel, lors de l'étude des acides aminés libres par chromatographie sur papier, dans différents tissus du SNC de vertébrés(27). Le GABA a un rôle majeur dans les mouvements ioniques et possède diverses fonctions inhibitrices.

3.1.1 Le métabolisme du GABA

Le GABA est produit à partir de l'acide glutamique par l'action de l'acide glutamique décarboxylase ou GAD. Il est catabolisé par la GABA transaminase en acide semialdéhyde succinique ensuite oxydé en acide succinique qui entre dans le cycle de Krebs. La synthèse du GABA s'effectue en milieu cytoplasmique des terminaisons présynaptiques et sa dégradation se fait dans les mitochondries des cellules gliales. L'ensemble constitue ce qu'on appelle le shunt de Krebs (figure 13)(28).

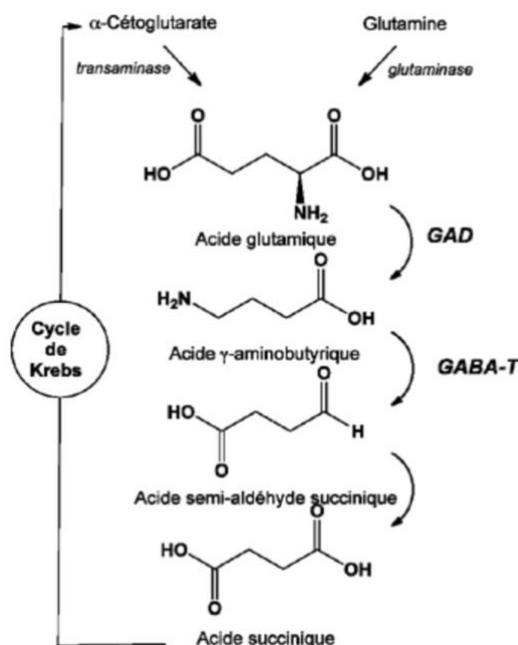


Figure 13. Le métabolisme du GABA & le shunt de Krebs

GAD : acide glutamique décarboxylase, GABA-T : GABA transaminase

(Source : Société Chimique de France, 2017)

3.1.2 Les récepteurs GABAergiques

Il existe deux types de récepteurs GABAergiques : les récepteurs de type A ($GABA_A$) et les récepteurs de type B ($GABA_B$). Chaque récepteur est constitué de sous-types, une vingtaine au total(28).

Les récepteurs $GABA_A$ sont des récepteurs à canaux ioniques dits ionotropes. Ils sont constitués de 5 sous-unités glycoprotéiques et d'une pore central de conduction ionique. Les récepteurs $GABA_A$ sont d'une grande hétérogénéité structurale et d'une grande hétérogénéité fonctionnelle. Ils présentent notamment une grande variété de sites de reconnaissance, autre que celui spécifique du GABA, liant avec une affinité différentielle différentes molécules : les benzodiazépines, les barbituriques, les agents convulsivants, les anesthésiants et les stéroïdes. La fixation du GABA sur son site de reconnaissance provoque l'ouverture d'un canal chlore. Les ions chlorures Cl^- entrent dans la cellule. Leur charge négative entraîne une hyperpolarisation des neurones postsynaptiques déclenchant un potentiel d'action postsynaptique inhibiteur (PPSI) : il y a inhibition de l'activité neuronale et dépression du système nerveux central (figure 14)(29).

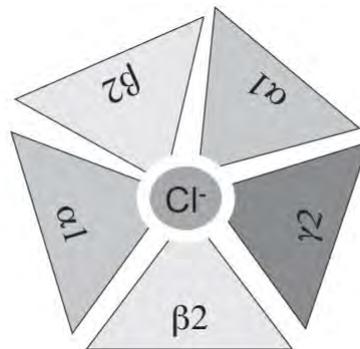


Figure 14. Les 5 sous-unités du récepteur $GABA_A$ formant le canal chlore
(Source: Understanding the sleep wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system, Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS, 2013, p.15)

Les récepteurs $GABA_B$ sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ils activent des protéines G dans la cellule postsynaptique. Les protéines G, via une série de réactions intracellulaires, ouvrent ou ferment des canaux ioniques localisés ailleurs sur la membrane cellulaire. Les récepteurs $GABA_B$ peuvent être divisés en récepteurs liés à des canaux calciques (Ca^{2+}) et en récepteurs liés à des canaux potassiques (K^+). Les récepteurs $GABA_B$ jouent un rôle majeur dans la régulation de la libération de GABA et de glutamate au niveau des

terminaisons présynaptiques. Les récepteurs GABA_B seraient importants pour la modulation de l'activité neuronale en présynaptique(29).

3.1.3 Le système GABAergique : promoteur du sommeil

Le GABA est un système neurologique promoteur du sommeil. Le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO) est un noyau hypothalamique impliqué dans la promotion du sommeil et utilise le GABA comme principal neurotransmetteur. Les neurones GABAergiques de l'aire préoptique induisent le sommeil via une inhibition des systèmes d'éveil. L'aire préoptique contient des neurones spécifiquement actifs pendant le SL. Ces neurones gabaergiques dits « SL-on » se projettent sur la quasi-totalité des structures responsables de l'éveil. Réciproquement, ces neurones reçoivent une projection inhibitrice de la plupart des neurones responsables de l'éveil. En effet le VLPO projette sur de nombreuses structures activant le sommeil. Une augmentation de l'activité du VLPO pendant le sommeil inhibe les histamines promotrices de la veille du noyau tubéromammillaire (TMN), l'aire orexinergique perifornicale (PeF), les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé, le tegmentum latérodorsal et pédonculopontin cholinergique (LDT/PPT), les cellules dopaminergiques dans le vPAG et le locus coeruleus noradrénergique (LC). Cette inhibition permet de déplacer l'équilibre vers la promotion du sommeil. Inversement le VLPO peut être inhibé par ces différentes structures faisant pencher la balance vers l'éveil. L'inhibition réciproque entre les neurones de l'éveil et les neurones GABAergiques du VLPO est à la base de l'hypothèse selon laquelle l'alternance veille-sommeil est due à une délicate balance entre ces deux systèmes neuronaux(30).

3.1.4 Le système GABAergique et l'insomnie

L'importance du GABA est bien établie dans la régulation du cycle veille-sommeil mais son rôle dans les troubles du sommeil comme l'insomnie est encore peu connu. En théorie la libération de GABA devrait être diminuée chez des sujets atteints d'insomnie chronique. Une étude a mesuré les niveaux de GABA (par spectroscopie par résonance magnétique du proton 1H-MRS) de sujets atteints d'insomnie primaire et de sujets sains(31). Les chercheurs ont trouvé que les taux cérébraux moyens de GABA étaient inférieurs de près de 30 % chez les patients atteints d'insomnie primaire par rapport aux témoins(31). Une autre étude a aussi utilisé la spectroscopie magnétique à protons (1H-MRS) pour examiner le GABA par rapport à la créatine totale (GABA/Cr) de 20 adultes non-médicamentés souffrant d'insomnie primaire et

de 20 sujets témoins dormeurs sains(32). Les sujets atteints d'insomnie primaire présentaient un taux de GABA/Cr significativement plus faible dans le cortex occipital (CO) et le cortex singulaire antérieur (ACC) par rapport aux dormeurs sains. Cette étude est la première à mettre en évidence des réductions régionales du GABA dans l'insomnie primaire dans le CO et l'ACC(32).

Cependant il est incertain que le taux diminué de GABA soit un effet primaire ou secondaire de l'insomnie. Cette diminution pourrait être un effet secondaire de l'activation des systèmes promoteurs de l'éveil inhibant les systèmes promoteurs du sommeil. Aussi des études ont montré une corrélation entre une diminution du taux de GABA chez des sujets atteints de dépression comparé à des sujets contrôle(33). Une corrélation forte existant entre la dépression et l'insomnie, la diminution du taux de GABA pourrait être une résultante de la dépression et secondaire de l'insomnie ou inversement. Plus d'études sont donc nécessaires pour comprendre si la diminution des niveaux de GABA dans l'insomnie chronique est primaire ou secondaire.

3.2 Le système orexinergique

En 1998 deux équipes de recherche indépendantes ont trouvé les mêmes nouveaux peptides en utilisant des techniques différentes. Sakurai et son équipe ont trouvé les peptides orexinergiques en recherchant des ligands pour des récepteurs orphelins de type protéine G(34). De Lecea et son équipe ont identifié le système à hypocrétine en étudiant des gènes spécifiquement ou particulièrement exprimés dans l'hypothalamus(35). Cette découverte simultanée est à l'origine de l'existence des synonymes que sont orexines et hypocrétines.

3.2.1 Le métabolisme des peptides orexines

Les orexines A et B ou hypocrétines 1 et 2 proviennent de la scission d'un peptide précurseur, la prépro-orexine (figure 15)(36). Un gène localisé sur le chromosome 17 code pour ce peptide précurseur. L'expression du gène de la prépro-orexine dépend de nombreux facteurs physiologiques comme le degré de satiété ou la durée de sommeil. L'orexine A est faite de 33 résidus d'acide aminés dont 4 résidus de cystéine formants deux liaisons disulfide. L'orexine B est composée de 28 acides aminés sans liaison disulfide. Cette différence de structure expliquerait la plus grande stabilité de l'orexine A. Les peptides orexinergiques sont produits par un cluster de neurones localisés dans l'hypothalamus latéral. Il y a entre 50 000 et 80 000

neurones producteurs d'orexines. Ces neurones se projettent largement dans plusieurs régions cérébrales(36).

3.2.2 Les récepteurs aux orexines

On distingue deux récepteurs aux orexines : le récepteur orexine 1 (OX₁R) et le récepteur orexine 2 (OX₂R). Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) avec sept domaines transmembranaires. L'orexine A se lie aux deux récepteurs OX₁R et OX₂R tandis que l'orexine B est un ligand sélectif du récepteur OX₂R. Le récepteur OX₁R a une spécificité pour l'orexine A tandis que le récepteur OX₂R montre une affinité égale pour les deux ligands, l'orexine A et B (34)(36) (figure 15)(36).

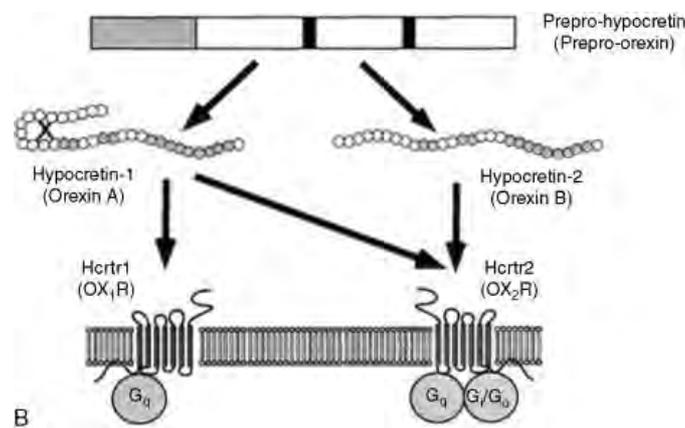


Figure 15. Le métabolisme des orexines

(Source: Hypothalamus, hypocretins/orexin, and vigilance control, Nishino S, 2011, p765-782)

3.2.3 Le système orexinergique : promoteur de l'éveil

Les neurones à orexines/hypocrétines sont impliqués dans la genèse de l'éveil. Les neurones à orexines montrent une activité importante pendant l'éveil ainsi que lors de comportements orientés vers une récompense tel que la recherche de nourriture. Leur activité diminue lors d'une veille calme et est nulle pendant le sommeil. Les neurones à orexines se projettent largement sur de nombreuses régions cérébrales dont les populations de neurones sont impliquées dans la genèse de l'éveil. Ils se projettent notamment sur les neurones cholinergiques du télencéphale basal, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, les

neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, les neurones histaminergiques du TMN et les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV). On peut donc faire l'hypothèse qu'un tonus excitateur orexinergique contribuerait à l'activité tonique des neurones monoaminergiques au cours de l'éveil. La deuxième action du système orexinergique serait la stabilisation du système de « flip-flop » responsable de l'alternance entre l'éveil et le sommeil. Les neurones à hypocretine stabiliseraient ces états, surtout la veille, en augmentant le tonus aminergique, permettant l'inhibition des neurones du VLPO et ceux du tegmentum pédonculopontin et du tegmentum latéro-dorsal. L'activation sélective des neurones à orexine dans l'hypothalamus latéral augmente la probabilité de la transition du sommeil à l'éveil (figure 16)(30).

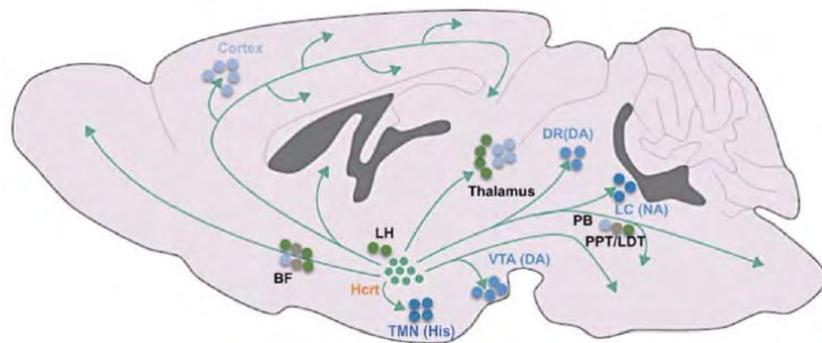


Figure 16. Schéma représentant les populations neuronales promotrices de l'éveil
 BF : télencéphale basal, LH : hypothalamus latéral, Hcrt : hypocretine, TMN : noyau tubéromammillaire, His : histamine, VTA : aire tegmentale ventrale, DA : dopamine, DR : raphé dorsal, LC : locus coeruleus, NA : noradrénaline, PPT/LDT : noyaux tegmentaux pédonculopontin et latérodorsaux

(Source: Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive, Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L, 2018, p938)

3.2.4 Le système orexinergique, la cataplexie et l'insomnie

Une relation a été mise en évidence entre la perte de neurones produisant les orexines et le développement d'une narcolepsie(29). La narcolepsie est un trouble chronique associé à une incapacité cérébrale de contrôler les cycles veille/sommeil. La narcolepsie entraîne des épisodes de sommeil soudains pendant la période normale de veille de quelques secondes à plusieurs minutes. Les symptômes majeurs sont une somnolence, des troubles du sommeil, des

hallucinations et une cataplexie (perte soudaine du tonus musculaire). Des études ont confirmé qu'une perte de neurones à orexines et un défaut de production ou de libération des orexines conduit à une cataplexie. Ce lien entre déficit en orexines et narcolepsie est à l'origine de la conception que le système orexinergique a un rôle dans la régulation du cycle veille/sommeil et potentiellement dans d'autres troubles du sommeil tel que l'insomnie chronique(29).

Le rôle de l'orexine dans la narcolepsie est bien décrit et de récentes publications montrent que les orexines sont des facteurs importants dans l'insomnie. Tang et son équipe ont trouvé que les taux d'orexine A dans le plasma étaient plus élevés chez les patients atteints d'insomnie et que cette élévation était corrélée positivement à la sévérité de leur insomnie(37). Les OX_1R et les OX_2R joueraient des rôles distincts dans le déclenchement du sommeil NREM et du sommeil paradoxal. Les OX_2R seraient des récepteurs pivots qui régulent l'éveil et le sommeil NREM, tandis que le sommeil paradoxal serait contrôlé par les deux sous-types de récepteurs(30). L'inhibition sélective des OX_2R entraîne une augmentation du sommeil NREM et une diminution de la latence du sommeil NREM, mais aucun effet sur le sommeil REM ou NREM ne se produit lorsque les OX_1R sont inhibés sélectivement(30). Ces rapports suggèrent que les OX_2R joueraient un rôle dominant dans la régulation du sommeil, tandis que les OX_1R seuls ne contribueraient que de façon minime à l'induction du sommeil mais exerceraient des effets synergiques avec les OX_2R pour réguler le sommeil paradoxal(30). Cependant le rôle du système orexinergique dans l'étiologie de l'insomnie reste largement inconnu et d'autres travaux sont nécessaires pour lever le voile sur les mécanismes orexinergiques impliqués dans l'insomnie chronique.

3.3 Deux systèmes en interaction ?

Les neurones à orexines possèdent les deux récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$ ce qui suggère une interaction entre les deux systèmes(29). Il pourrait y avoir une boucle de rétrocontrôle ou un mécanisme de contrôle de la production/libération entre le système orexinergique et $GABA$ ergique. D'autres expériences sont à réaliser pour mieux comprendre cette relation entre les deux systèmes du $GABA$ et des orexines.

4 Mécanismes d'action des traitements de l'insomnie : agonistes $GABA$ ergiques versus antagonistes orexinergiques

4.1 Agonistes GABAergiques

4.1.1 Trois générations d'agents hypnotiques ciblant les récepteurs GABA_A

Les barbituriques sont la première génération. Ce sont tous des dérivés de l'acide barbiturique découvert au début des années 1900. Ils ont été très utilisés comme hypnotiques notamment les molécules présentant une courte durée d'action comme le pentobarbital, l'amobarbital, le sécobarbital et le butobarbital. Ce sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA_A qui augmentent l'amplitude d'ouverture du canal chlore entraînant une forte dépression du SNC. Ils ne sont aujourd'hui plus utilisés comme hypnotiques, notamment en raison de leur forte toxicité mais aussi du risque élevé d'abus et de dépendance. Aussi ce sont de puissants inducteurs enzymatiques à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses(29). La découverte de meilleurs candidats hypnotiques a aussi participé à mettre fin à leur utilisation en clinique.

La deuxième génération d'hypnotiques ciblant le système GABAergique sont les benzodiazépines. Les benzodiazépines sont découvertes dans les années 1960. Elles se fixent sur un site spécifique de la sous-unité α du récepteur GABA_A entraînant un changement conformationnel facilitant la fixation du GABA. Cette modulation allostérique est à l'origine d'une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore potentialisant l'effet inhibiteur du GABA au niveau cérébral. Les benzodiazépines possèdent plusieurs propriétés pharmacologiques : anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante, anesthésique et myorelaxante. Ces différents effets proviennent des différents types de sous-unités des récepteurs GABA_A sur lesquelles se fixent les benzodiazépines. La fixation sur la sous-unité $\alpha 1$ serait sédatif et/ou anticonvulsivante, la sous-unité $\alpha 2$ anxiolytique et la sous-unité $\alpha 3$ serait impliquée dans la myorelaxation(29). C'est pourquoi, parmi l'ensemble des benzodiazépines mises sur le marché, seulement quatre sont indiquées dans le traitement de l'insomnie : l'estazolam, le loprazolam, la lormétazépam, et le nitrazépam. On comptait initialement une cinquième benzodiazépine qui a été retiré du marché en mai 2013, le témazépam ou Normison®(38).

La troisième génération d'hypnotiques sont les apparentés aux benzodiazépines ou agonistes des récepteurs aux BZD. Le mécanisme des apparentés aux benzodiazépines (zopiclone et zolpidem) est le même, la seule différence est qu'ils vont se fixer sur une sous-unité différente du récepteur GABA. Ils n'ont pas la même structure chimique. La structure du zopiclone est

une cyclopyrrolone et celle du zolpidem est une imidazopyridine. Le zopiclone est la première de ces molécules à avoir été mise sur le marché. Les apparentés aux BZD agissent comme des modulateurs allostériques positifs du GABA. Ils se lient spécifiquement aux sous-unités alpha et gamma des récepteurs GABA_A. Quand un analogue aux BZD se lie au récepteur, une quantité supérieure d'ions chlorure entre dans la cellule entraînant une inhibition plus importante de l'activité neuronale(29).

4.1.2 Benzodiazépines et molécules apparentées indiquées dans le traitement de l'insomnie

Il s'agit de 4 benzodiazépines et de 2 molécules apparentées qui sont remboursées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil à court terme. La durée de prescription est limitée à 4 semaines et n'est pas renouvelable. Les 6 molécules sont présentées dans le tableau 1 avec leur posologie usuelle, leur demi-vie et leurs conditions de prescription(38).

DCI	Spécialités	Posologie usuelle	Demi-vie	Conditions de prescription
Benzodiazépines				
Estazolam	Nuctalon®	2 mg au coucher	17 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I)
Loprazolam	Havlane®	1 mg au coucher	8 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I)
Lormétazépam	Noctamide®	1 à 2 mg au coucher	10 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I)
Nitrazépam	Mogadon®	5 mg au coucher	16 à 48 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I)
Molécules apparentées				
Zolpidem	Stilnox®	10 mg au coucher	2,4 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I) Assimilé aux stupéfiants à partir du 10 avril 2017
Zopiclone	Imovane®	3,75 à 7,5 mg au coucher	5 heures	Prescription limitée à 4 semaines (Liste I)

Tableau 1. Benzodiazépines et molécules apparentées indiquées dans le traitement de l'insomnie

(Source : Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Haute Autorité de Santé
Saint-Denis La Plaine HAS, 2015)

4.1.3 Effets des benzodiazépines hypnotiques et apparentés sur l'architecture du sommeil

Les benzodiazépines diminuent le temps d'endormissement et augmentent la durée totale de sommeil comparé à un placebo. Pour les analogues aux BZD comme le zopiclone et le zolpidem, on observe une légère amélioration dans le temps d'endormissement subjectif et polysomnographique comparé à un placebo. Leur sélectivité contribue également à une légère amélioration du profil d'effets indésirables. Les benzodiazépines traditionnelles ont une demi-vie allant de plusieurs heures à plusieurs jours, les analogues ont une demi-vie plus courte de 2,4 heures pour le zolpidem à 5 heures pour le zopiclone. Le bénéfice de la demi-vie courte est une diminution des effets résiduels de type sédatif le matin mais pas d'amélioration pour le maintien de l'endormissement(29).

Les études montrent que les benzodiazépines et apparentés apportent une amélioration fiable de plusieurs paramètres du sommeil sur les plans quantitatif et qualitatif avec :

- Réduction du temps de latence d'endormissement
- Diminution du nombre et de la durée d'éveils en cours de nuit
- Augmentation du temps total de sommeil
- Amélioration de l'appréciation subjective du sommeil

Cette amélioration n'est significative que sur un traitement à court terme (de 12 jours à 6 semaines)(29).

Les benzodiazépines augmentent le temps total de sommeil lent léger, en particulier le stade 2. L'architecture du sommeil lent léger revient à la normale dès la première nuit de sevrage pour les molécules à demi-vie courte mais pas avant la quatrième nuit pour celles à demi-vie longue. L'augmentation de la durée du sommeil lent léger par les hypnotiques est responsable d'un raccourcissement du sommeil lent profond. Ce raccourcissement est visible après plusieurs nuits de traitement et peut aller jusqu'à la suppression totale du stade 4. En cas d'arrêt du traitement, le retour à la normale de l'architecture du sommeil lent profond est progressif.

Les benzodiazépines diminuent le temps total de sommeil paradoxal. Les mouvements oculaires rapides caractéristiques du sommeil paradoxal se raréfient. En cas d'arrêt brutal du traitement, on observe un effet rebond avec un allongement du sommeil paradoxal supérieur à la normale.

Le zolpidem et le zopiclone n'affectent que peu l'architecture du sommeil avec un allongement du stade 2 du sommeil mais pas de modification du sommeil lent profond, ni de modification significative du sommeil paradoxal(29).

4.1.4 Les risques liés à l'usage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés

À court terme, une somnolence diurne et des sensations de vertiges peuvent survenir tout comme d'autres effets résiduels. Les effets résiduels sont les effets considérés au lendemain de la prise allant de la somnolence et/ou hypovigilance, aux troubles de l'humeur et à des altérations psychomotrices et cognitives. Les paramètres en cause dans les effets résiduels sont : la nature du produit, la posologie, le délai d'action et la demi-vie. Globalement la dose est le facteur le plus important, tous les hypnotiques de type benzodiazépines ou analogues sont associés à des effets résiduels pour de fortes doses(39).

On note aussi des troubles de la mémoire notamment une amnésie antérograde : c'est-à-dire un oubli des événements qui ont eu lieu après la prise. L'action amnésiante des BZD et apparentés s'observe avant tout chez le consommateur inhabituel, après la prise d'une dose unique et suffisamment importante du médicament. Cette amnésie peut être massive mais elle est toujours transitoire. Les analogues sont moins à risque d'amnésie antérograde que les molécules benzodiazépines(39).

Après l'arrêt du traitement, un phénomène de rebond d'insomnie transitoire appelé insomnie de rebond peut survenir. Avec les molécules de courte durée d'action, il est important et survient en moyenne dans les 24 heures qui suivent l'arrêt du traitement. Avec les molécules de longue durée d'action, l'effet rebond survient généralement 3 à 10 jours après l'arrêt. Son risque d'apparition augmente avec un traitement de longue durée, des doses importantes, lorsqu'on associe plusieurs benzodiazépines ou lorsque le patient a des antécédents de dépendance. L'effet rebond pourrait être évité par une prescription à la plus faible dose efficace et réduit par une diminution progressive de la dose(39).

Ces hypnotiques augmentent le nombre et la durée des apnées par leur effet myorelaxant sur les muscles dilatateurs du pharynx. Ils peuvent donc faire basculer un ronfleur non apnéique vers le véritable syndrome d'apnée. C'est pourquoi ils sont contre-indiqués chez les personnes souffrant d'apnées du sommeil(39).

On peut observer des réactions paradoxales surtout chez les enfants et les personnes âgées avec un rebond d'anxiété, d'insomnie, de cauchemars, de phobies ou d'hallucinations. Elles peuvent être à l'origine de troubles de l'humeur et/ou du comportement : impulsivité, agressivité,

dépression, phénomènes de déréalisation surtout avec les BZD de courte durée d'action et avec des facteurs favorisants (alcool, dépression non traitée, troubles psychiatriques...). Chez les sujets âgés il faut être particulièrement vigilant à l'hypotonie musculaire causée par les BZD et analogues pouvant conduire à des chutes.

Pour le zopiclone, des troubles digestifs peuvent être observés avec notamment un goût métallique, une amertume(39).

À moyen terme, une tolérance au produit apparaît. Les études montrent l'apparition du phénomène de tolérance après 1 à 2 semaines de traitement. Lors d'un usage fréquent et prolongé, les effets pharmacologiques de la substance tendent à s'atténuer, le cerveau et le corps s'habituent au médicament et développent une tolérance. L'effet hypnotique semble diminuer avec un retour du temps d'endormissement et de la durée de sommeil de départ(39). La dose nécessaire pour bénéficier de l'effet thérapeutique doit alors être augmentée : la personne augmente les doses du produit pour obtenir l'effet équivalent au début du traitement.

À long terme une dépendance physique et psychique apparaît avec un syndrome de sevrage en cas d'arrêt du traitement même à posologie usuelle.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la dépendance aux drogues comme « un état, psychique et quelquefois aussi physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue, caractérisé par un comportement et d'autres réactions qui toujours incluent une compulsion à prendre la drogue de façon continue ou périodique dans le but d'en éprouver les effets, et parfois pour éviter l'inconfort de son absence »(40).

L'utilisation au long cours des benzodiazépines et apparentés peut entraîner une dépendance psychique puis physique. Cette dépendance peut être liée à la dose et/ou à d'autres dépendances (alcool, tabac, autres médicaments).

Le syndrome de sevrage se manifeste par : une anxiété, une hypersensibilité sensorielle, une irritabilité, des céphalées, une anorexie, des crises convulsives ou des réactions de type psychotique. Celui-ci peut durer 1 à 6 semaines. Ces symptômes peuvent intervenir lors d'un arrêt brutal après une utilisation de fortes doses ou d'un traitement prolongé pendant plus de 6 mois. La survenue d'un syndrome de sevrage est à attendre de 1 à 2 jours (BZD à durée d'action courte) à 3 à 7 jours (BZD à durée d'action longue) après l'arrêt. Pour pallier les inconvénients du syndrome de sevrage, il est conseillé de réduire graduellement les doses, surtout après un traitement ayant excédé 4 semaines ou nécessité des doses élevées. Le rythme et le choix de réduction des doses sont à adapter à la situation de chaque patient. Le risque de dépendance est

surtout favorisé par des traitements prolongés et par des BZD à élimination rapide (zolpidem, zopiclone)(39).

Un détournement de l'usage initial des benzodiazépines et apparentés existe. Le zolpidem couramment prescrit depuis le début du siècle a été classé en 2017 comme « assimilé stupéfiant » à cause de sa consommation croissante dans un but toxicomane. Les benzodiazépines et apparentés sont notamment consommés par les toxicomanes pour atténuer l'état de manque induit par d'autres substances psychoactives(38).

4.1.5 Troubles mnésiques et cognitifs, lien avec la maladie d'Alzheimer ?

Il existerait des conséquences importantes sur le fonctionnement de la mémoire des patients, en particulier les personnes âgées, qui consomment des BZD ou apparentés au long cours. En effet la consommation de benzodiazépines chez le sujet âgé a un retentissement non négligeable sur le fonctionnement mnésique. Plusieurs mécanismes biochimiques seraient impliqués mais tous les types et stades de mémoires ne semblent pas être atteints de la même manière. La mémoire à court terme semble peu touchée à la différence de la mémoire à long terme. Il est bien connu que l'administration de ces substances induit des déficits de la mémoire épisodique alors que la composante sémantique ne serait pas touchée. Les benzodiazépines détérioreraient les processus d'acquisition de l'information principalement en perturbant l'aptitude à construire de nouvelles associations entre les événements(41).

Les BZD pourraient également constituer un facteur de risque précipitant le déclin cognitif et augmentant ainsi le risque de développer une démence(41). Des études récentes s'interrogent sur un lien entre la consommation des benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer(42). Un lien a été mis en évidence entre la consommation excessive d'hypnotiques appartenant à la famille des benzodiazépines et un risque majoré de démences par aggravation de l'apnée du sommeil(41). En effet, ces médicaments entraîneraient une augmentation de la durée et de la fréquence des arrêts respiratoires responsable d'une hypercapnie dont une des cibles principales est le cortex cérébral. Ces hypercapnies seraient à l'origine de petites attaques cérébrales qui a fortiori peuvent être responsables de syndromes démentiels. Une corrélation existe donc mais il reste à déterminer s'il y a réellement un lien de causalité entre benzodiazépines, assimilés et syndromes démentiels.

4.2 Antagonistes orexinergiques

La découverte du rôle de l'orexine dans le maintien de l'éveil a mené à de nouvelles opportunités pharmaceutiques pour traiter différents troubles du sommeil en ciblant ce système orexinergique. La liaison des orexines à leurs récepteurs OX₁R ou OX₂R est un facteur contribuant à l'éveil. Une substance exogène développée pour agir comme agoniste sur ces récepteurs pourrait alors promouvoir l'éveil et être utilisée dans le traitement de la narcolepsie. Inversement, une substance exogène développée pour agir comme antagoniste sur ces récepteurs OX₁R et OX₂R pourrait promouvoir le sommeil et être utilisée dans le traitement de l'insomnie. La stratégie thérapeutique consiste à bloquer les récepteurs aux orexines via une molécule antagoniste sur une période étendue de temps permettant d'inactiver la promotion de l'éveil du système orexinergique et favoriser l'endormissement et le maintien du sommeil.

En 2009, l'étude de Dugovic et de son équipe a démontré que le blocage du récepteur OX₂R par des antagonistes initie et prolonge le sommeil chez le rat confirmant que les antagonistes du système orexinergique ou ORAs sont des options thérapeutiques dans le traitement de l'insomnie(43). Depuis ont été développées deux différentes classes d'antagonistes des récepteurs aux orexines : les antagonistes sélectifs des récepteurs aux orexines ou SORAs et les antagonistes non sélectifs des récepteurs orexinergiques ou DORAs.

Les SORAs sont sélectifs d'un type de récepteur orexinergique avec une affinité soit pour le récepteur OX₁R ou OX₂R. Les DORAs ne sont pas sélectifs d'un type de récepteur et se lient avec une affinité égale pour le récepteur OX₁R et OX₂R(29).

Le potentiel thérapeutique des antagonistes aux orexines a ouvert une course et une concurrence des laboratoires pharmaceutiques vers une nouvelle classe de médicaments dans le traitement de l'insomnie. Plusieurs DORAs ont passé avec succès les premières phases d'essais cliniques. Aucune molécule n'est accessible au public en Europe et en France mais plusieurs molécules sont en phase III d'essais cliniques et examinées par l'Agence Européenne du Médicament EMA et l'ANSM. Certaines molécules sont d'ores et déjà autorisées sur le marché à l'international : Etats-Unis, Japon et Canada.

J'étudie dans cette partie les actions des antagonistes des récepteurs aux orexines : les antagonistes sélectifs des OX₁R ou OX₂R (respectivement SORA_{1s} et SORA_{2s}) et les antagonistes doubles des OX_{1/2}R (DORAs) sur la base de preuves précliniques et cliniques issues de bases de données biomédicales. L'ensemble de ces molécules sont répertoriées avec leur nom, leur formule chimique, les doses utilisées, leur demi-vie et leur statut de développement dans le tableau 2 présenté à la fin de cette partie.

4.2.1 DORAs

4.2.1.1 Almorexant

Le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) et la société biopharmaceutique Acételion ont développé en 2007 l'almorexant (ACT-075873). L'almorexant se lie aux deux récepteurs orexinergiques. C'est un antagoniste compétitif du récepteur OX₁R et non compétitif du récepteur OX₂R. C'est le premier DORA administré par voie orale qui atteint la phase III des essais cliniques.

Les essais précliniques sur rats et chiens sains ont révélé que l'almorexant a une bonne absorption, a une facilité à franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), induit une somnolence et réduit le tonus musculaire. La baisse de la vigilance a été dose-dépendante et aucun signe de cataplexie n'a été détecté(44). Une autre expérience réalisée chez des rats a visé à évaluer les enregistrements EEG du sommeil lors de la prise d'almorexant versus placebo et zolpidem. Il a été observé avec l'almorexant une augmentation des phases de sommeil lent (NREM) et de sommeil paradoxal (REM) de façon dose-dépendante. Après l'administration du zolpidem, il y a augmentation du sommeil lent mais diminution du sommeil paradoxal(45).

Les premières phases d'essais cliniques sur volontaires sains ont démontré l'absence de signes de cataplexie et aucun autre effet indésirable n'est mentionné pour l'administration de doses orales d'almorexant de 1, 5, 25, 100, 200, 400 et jusqu'à 1000mg. Aussi il a été observé une réduction dose-dépendante de la latence pour entrer en stade 2 du sommeil lent(44).

Des essais cliniques de phase II ont été réalisés sur 147 patients souffrant d'insomnie primaire. Les résultats de cette phase 2 montrent que l'almorexant a une effet dose-dépendant et diminue la latence d'endormissement, allonge le temps de sommeil total, n'a pas d'impact sur la vigilance au lendemain de la prise et régule l'architecture du sommeil en allongeant à la fois les phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal(46).

En 2008 débutent des études de phase III appelées RESTORA (Restore normal physiological Sleep with The Orexin Receptor antagonist Almorexant) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'almorexant à des doses de 100mg et 200mg sur 709 patients atteints d'insomnie primaire en comparaison avec un placebo et du zolpidem 10mg(47). Les premiers résultats en 2009 indiquent des effets indésirables qui ne sont pas détaillés. Même si l'almorexant a initialement montré des effets positifs pour le traitement des symptômes de l'insomnie, son avancée en usage

clinique a donc été stoppée en 2011 à cause d'inquiétudes sur la sécurité du produit notamment liées à une élévation anormale des enzymes hépatiques.

4.2.1.2 DORAs autorisés sur certains marchés à l'international

Le laboratoire pharmaceutique Merck a découvert un autre double antagoniste des récepteurs aux orexines : le suvorexant (MK-4305).

Les essais précliniques effectués avec le suvorexant ont montré qu'il possède une bonne biodisponibilité orale et qu'il passe la barrière hémato-encéphalique. Les études chez le rat ont montré une réduction de la veille et une augmentation dose-dépendante des phases de sommeil lent et paradoxal après l'administration du suvorexant(48).

En 2009, Merck a effectué des études de phase II(49). Dans un essai randomisé en double aveugle le suvorexant (10, 20, 40 ou 80mg) a été administré à 243 patients et un placebo a été administré à 249 patients, tous atteints d'insomnie primaire, pendant quatre semaines. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration significative et dose-dépendante du sommeil des patients comparé au placebo, une réduction de la latence d'endormissement et un maintien de l'endormissement avec une augmentation significative du temps de sommeil total par rapport au placebo dès la première nuit et jusqu'à la fin de la quatrième semaine de traitement. Le suvorexant a été bien toléré et il n'y a eu aucune notification d'effet indésirable grave(49).

Après ces premiers essais cliniques concluants, Merck est entré en phase III des essais cliniques. Les deux premiers essais cliniques de phase III ont évalué la sécurité et l'efficacité du suvorexant chez des patients atteints d'insomnie primaire(50). Ce sont deux essais randomisés en double aveugle avec placebo. Pendant trois mois dans un premier essai ont été administrées des doses de suvorexant de 40mg pour des patients jeunes (18-64ans) et de 30mg pour des patients âgés (>65ans) et dans un second essai ont été administrées des doses de 20mg pour des patients jeunes (18-64ans) et 15mg pour des patients âgés (>65ans). Dans le premier essai, 1021 patients ont été inclus et dans le second essai 1019 patients. Les résultats ont conclu que le suvorexant à des doses de 40/30mg et à des doses de 20/15mg a été supérieur au placebo sur les paramètres du sommeil mesurés subjectivement et sur polysomnographie notamment au niveau du temps total de sommeil. Le suvorexant a été en général bien toléré avec moins de 5% des patients qui ont arrêté le traitement due à des effets indésirables. Les résultats n'ont pas montré d'émergence d'effet rebond ou de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement(50).

Un troisième essai clinique de phase III a été réalisé afin d'établir la sécurité et tolérance du suvorexant administré pendant 14 mois(51). 779 patients atteints d'insomnie primaire ont été inclus pour recevoir du suvorexant (522) à des doses de 40mg pour les patients jeunes (<65ans) et 30mg pour des patients âgés (>65ans) ou un placebo (259) pendant 12 mois. Au cours des 12 mois de traitement, 69% des patients traités avec le suvorexant ont présenté des effets indésirables contre 64% pour ceux traités avec le placebo. Des effets indésirables graves ont été observés pour 5% des patients ayant reçu le suvorexant contre 7% pour des patients ayant reçu le placebo. L'effet indésirable le plus fréquent est la somnolence, reportée par 13% des patients ayant reçu le suvorexant contre 3% des patients ayant reçu le placebo. Au bout d'un mois de traitement, le suvorexant a montré une meilleure efficacité que le placebo pour améliorer le temps de sommeil total (TST +38,7 minutes pour le suvorexant contre TST +16,0 minutes pour le placebo) et la latence d'endormissement ou TSO (TSO -18,0 minutes pour le suvorexant contre TSO -8,4 minutes pour le placebo). Ces résultats montrent que le suvorexant est globalement bien toléré chez des patients atteints d'insomnie primaire traités pendant 12 mois(51).

Le 8 novembre 2012, la molécule est acceptée par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'examen habituel en vue d'être mise sur le marché dans le traitement de l'insomnie. Le suvorexant est efficace aux doses de 5mg, 10mg, 15mg et 20mg pour la prise en charge de l'insomnie avec difficultés d'endormissement ou avec réveils multiples en cours de nuit(52). La FDA ne recommande pas une dose supérieure de 30 ou 40mg à cause d'inquiétudes sur la sécurité du produit avec un risque augmenté de difficultés à conduire le lendemain de la prise, une somnolence diurne augmentée, des symptômes de narcolepsie(53). Il est contre-indiqué chez les patients atteints de narcolepsie à cause d'un possible mécanisme d'antagonisme orexinergique sous-jacent(52). De plus dans toutes les études publiées, le suvorexant n'a été comparé qu'avec un placebo alors que l'almorexant a été comparé au zolpidem (une des molécules leader du marché des hypnotiques). Il serait intéressant de comparer le suvorexant au zolpidem pour connaître son efficacité et sa tolérance par rapport à celui-ci.

Le suvorexant est également disponible au Japon depuis novembre 2014 et a été approuvé au Canada en 2019.

Le lemborexant est développé par le laboratoire Eisai Inc. Il a été créé à partir d'un composant parent qui avait montré une réduction de l'éveil et une augmentation du sommeil lent chez le rat (pas de changement du sommeil paradoxal)(44).

Des essais de phase II ont eu pour objectif d'identifier les doses de lemborexant les plus efficaces pour traiter l'insomnie en minimisant la somnolence résiduelle au lendemain de la prise et évaluer les effets du lemborexant par des mesures polysomnographiques (efficacité du sommeil SE, latence d'endormissement LPS, réveil après endormissement WASO)(54). Des sujets adultes présentant une insomnie primaire ont été inclus dans deux groupes parallèles : un groupe recevant du lemborexant (1, 2,5, 5, 10, 15, 25mg) et un groupe recevant un placebo pendant 15 nuits. L'étude est multicentrique, randomisée en double aveugle et adaptative(54). Les résultats ont montré une amélioration significative par rapport au placebo de l'efficacité du sommeil mesuré et subjectif, de la latence d'endormissement mesurée et subjective en début et en fin d'étude, pour les sujets traités par lemborexant à des doses supérieures ou égales à 5mg comparé au placebo. Le WASO mesuré et subjectif a été amélioré pour des doses supérieures à 1mg de lemborexant. Les effets indésirables survenus étaient une somnolence dose-dépendante. Le lemborexant à des doses de 2,5 à 10mg a prouvé une efficacité dans le traitement de l'insomnie en minimisant la somnolence résiduelle au lendemain(54).

En août 2015 les laboratoires Eisai Inc et Purdue Pharma ont accepté de collaborer pour le développement du lemborexant pour une commercialisation sur le marché.

En 2018 des essais cliniques de phase III sont conduits avec une cohorte de patients atteints d'insomnie. Un premier essai de phase III, SUNRISE 1, a comparé, de 2016 à 2018, le traitement de patients atteints de troubles du sommeil avec le lemborexant, un placebo et du zolpidem(55). Cette étude évalue également l'efficacité et la sécurité du lemborexant chez des sujets âgés de 55 ans et plus présentant des troubles du sommeil. Les participants ont reçu soit un placebo, soit du zolpidem 6,25mg soit du lemborexant 5 ou 10mg pendant un mois au coucher. 1 006 participants ont été randomisés dont 208 traités par placebo, 263 par zolpidem, 266 par lemborexant 5mg et 269 par lemborexant 10mg. Les deux doses de lemborexant ont démontré des améliorations significatives des paramètres du sommeil mesurés objectivement par polysomnographie comparé au placebo notamment l'efficacité du sommeil et le WASO. Aussi le WASO en seconde partie de nuit a été significativement meilleur pour les deux doses de lemborexant comparé au placebo et au zolpidem mesurés par polysomnographie. Le traitement par lemborexant a amélioré significativement l'endormissement et le maintien du sommeil, en incluant la deuxième partie de la nuit, comparé à un placebo et au zolpidem en se basant sur des mesures objectives par polysomnographie(55). L'étude SUNRISE 1 a aussi permis dans une autre publication de résultats en 2021, de montrer que le lemborexant a significativement amélioré le temps total de sommeil, a augmenté significativement la phase de sommeil paradoxal et a diminué de façon significative également la latence de passage en

sommeil paradoxal par rapport au placebo et au zolpidem(56). Ces résultats suggèrent que le traitement par lemborexant pourrait régler certaines altérations de l'architecture du sommeil observées physiologiquement (notamment lors du vieillissement) chez des patients souffrant d'insomnie(56).

Un second essai de phase III, SUNRISE 2, avait pour but de déterminer l'efficacité et la sécurité du lemborexant comparé à un placebo chez des sujets adultes avec une insomnie(57). Cette étude a été randomisée en double aveugle et a duré 12 mois, 6 mois de traitement contrôlé par placebo suivie de 6 mois de traitement seul. Au total 949 participants avec une insomnie ont été randomisés et ont reçu soit une dose orale de placebo ou une dose orale de lemborexant de 5 ou de 10mg pendant les premiers 6 mois. Puis les sujets du groupe placebo ont été randomisés à nouveau en deux groupes traités soit par lemborexant 5mg ou 10mg. Les sujets initialement traités par lemborexant 5 ou 10mg ont continué leur traitement assigné pour les 6 mois restants. L'endormissement et le maintien du sommeil ont été analysés à partir d'un agenda du sommeil électronique quotidien. Les résultats des 6 premiers mois de traitement ont paru en 2020(57). La latence d'endormissement et le WASO subjectifs ont significativement été diminués, l'efficacité du sommeil subjective a elle augmenté de façon significative avec les doses de 5 et de 10mg de lemborexant comparé au placebo. Des bénéfices significatifs ont été observés à la fin des 6 mois de traitement indiquant une efficacité conservée à long terme du lemborexant. Le lemborexant 5 et 10mg a été à l'origine de bénéfices significatifs sur l'endormissement et le maintien du sommeil chez des individus souffrant d'insomnie par rapport au placebo et a été bien toléré(57). Les résultats de l'étude sur la durée de 12 mois ont été publiés en 2021(58). Ces résultats ont montré que pour tous les paramètres du sommeil mesurés, des bénéfices significatifs ont été observés pour le lemborexant 5 et 10mg comparé au placebo après les 6 premiers mois et ont été conservés pendant les 12 mois de traitement pour les sujets traités par lemborexant en continue sur les 12 mois(58). Il n'y a pas eu d'occurrence d'insomnie rebond ou de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement dans les deux groupes de lemborexant 5 et 10mg. Au cours des 12 mois de traitements les effets indésirables rencontrés ont été légers à modérés et les plus fréquents ont été des rhinopharyngites, une somnolence et des céphalées(58).

En décembre 2019 le lemborexant est autorisé par la FDA pour une utilisation aux Etats Unis basée sur les résultats des phases III des essais cliniques SUNRISE 1 et SUNRISE 2. En janvier 2020, le laboratoire Eisai Inc annonce qu'il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché au Japon pour le lemborexant (2,5, 5 et 10mg) pour le traitement de l'insomnie. Enfin en février

2021, Eisai Limitée la filiale canadienne d'Eisai Inc annonce l'autorisation et la disponibilité au Canada de Dayvigo® (lemborexant)(44).

4.2.1.3 DORAs en cours d'études et/ou de développement

SB-649868, également développé par le laboratoire GSK, est un DORA administré par voie orale. Il possède une affinité similaire au récepteur OX₁R et OX₂R avec une demi-vie de 3 à 6 heures. Son administration chez le rat a permis de réduire le temps d'endormissement avec une augmentation concomitante du temps de sommeil total et du sommeil paradoxal sans perturbation de la coordination motrice(44).

Un essai de phase I a été réalisé pour déterminer et comparer les effets de SB-649868 sur l'architecture du sommeil et la composition spectrale EEG du sommeil et ceux du zolpidem par rapport à un placebo(59). L'étude a randomisé en double aveugle 51 hommes sains distribués en groupes recevant SB-649868 (10 ou 30mg), du zolpidem (10mg) et un placebo. En comparaison du placebo, les deux doses de SB-649868 ont significativement augmenté le TST (+17 minutes pour 10mg et +31 minutes pour 60mg), même chose pour le zolpidem mais à moindre mesure (+11 minutes). L'augmentation du TST pour la dose de 30mg de SB-649868 est significativement supérieure au celle du zolpidem 10mg. Également le WASO et la latence d'endormissement ont été significativement réduites. La latence d'endormissement a été significativement réduite pour les deux doses de SB-649868 quand le zolpidem n'a pas montré de diminution statistiquement significative. Le sommeil à ondes lentes et le spectre EEG du sommeil lent n'ont pas été affectés par SB-649868 mais le sommeil paradoxal a été allongé après l'administration de 30mg de SB-649868 et réduit après administration du zolpidem. Le SB-649868 a donc montré une activité hypnotique avec des effets sur l'architecture du sommeil et l'EEG qui sont différents du zolpidem(59).

Un essai de phase II a été conduit en 2006 pour évaluer les effets de SB-649868 sur des hommes atteints d'insomnie primaire en mesurant les paramètres du sommeil objectivement par polysomnographie et subjectivement, en appréciant la sécurité et la tolérance ainsi que les effets résiduels du lendemain(60). 52 hommes souffrant d'insomnie primaire ont été randomisés pour prendre soit SB-649868 (10, 30, 60mg) soit un placebo après le repas du soir et 90 minutes avant le coucher. Il a été montré dans cette étude que SB-649868 a amélioré significativement l'endormissement et le maintien du sommeil chez des hommes atteints d'insomnie primaire et que la molécule est bien tolérée. Les principaux effets secondaires étaient des céphalées, des rhinopharyngites et une sécheresse de la bouche qui est dose-dépendante. Les effets

hypnotiques étaient dose-dépendants en particulier pour l'augmentation du temps de sommeil total (TST)(60).

Un essai de phase I a été lancé en 2007 pour évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques et la tolérance de SB-649868 chez des femmes, des hommes et des sujets âgés sains(61). Au bout de 7 à 14 jours de l'administration d'une dose unique de SB-649868, des effets secondaires avec ECG et signes vitaux anormaux sont survenus conduisant à l'arrêt de l'essai clinique(61). Rien n'est aujourd'hui précisé quand à la poursuite ou non de l'étude de cette molécule par le laboratoire GSK.

Le filorexant ou MK-6096 est aussi un DORA développé par le laboratoire Merck. Il possède une composition chimique légèrement différente de l'almorexant(44). Les études précliniques ont montré qu'une administration orale de doses de 100mg/kg étaient efficaces pour réduire l'activité locomotrice de façon dose-dépendante comme pour augmenter le temps de sommeil lent et de sommeil paradoxal chez la souris sur une période de 4h. De plus l'administration orale d'une dose de 3mg/kg a significativement réduit la période de veille et a augmenté les phase I et II de sommeil lent profond et le sommeil paradoxal chez le chien. Le filorexant possède un profil pharmacocinétique favorable avec une BD plus élevée et une liaison plus rapide aux récepteurs orexines que l'almorexant pour une dose plus faible(53).

Un essai de phase II a été conduit en 2009, pour évaluer l'efficacité du filorexant dans le traitement de l'insomnie chez des adultes(62). Dans cette étude randomisée en double aveugle, un total de 324 patients insomniaques (de 18 à 65 ans) ont reçu un placebo (315) ou des doses de filorexant de 2,5, 5, 10 et 20mg (318) pendant 4 semaines. Toutes les doses de filorexant ont montré une amélioration significative de la qualité du sommeil chez les patients par rapport au placebo comme l'ont montré l'amélioration des paramètres du sommeil tel que l'efficacité du sommeil et le WASO relevés par polysomnographie lors de la première nuit et au bout des 4 semaines de traitement. Des améliorations dose-dépendantes ont été observées pour le temps d'endormissement et pour le maintien du sommeil(62). Cette molécule semble avoir un profil d'effet résiduel favorable dû à sa courte demi-vie (3 à 6h) en comparaison des autres DORAs. La somnolence était le principal effet secondaire mais seulement significative à des doses supérieures à 10mg. Pour le reste le filorexant a été bien toléré(62).

Le nemorexant ou daridorexant ou ACT-541468 est un DORA. Le laboratoire Acételion est à l'origine de sa conception, il est actuellement en développement par le laboratoire pharmaceutique Idorsia(44).

Un essai clinique de phase I a été réalisé en 2015 pour explorer les caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et la tolérance du nemorexant sur des sujets âgés sains(63). Cette étude randomisée en double aveugle a administré à des sujets âgés de plus de 65 ans des doses de 5, 15 et 25mg de nemorexant ou un placebo le soir pendant 7 jours. Les paramètres pharmacocinétiques ont été favorables : une bonne absorption, une demi-vie de 8,5-9,5 heures. Il n'y a pas eu d'effets pharmacodynamiques pour la dose de 5mg. La dose de 25mg a montré des effets pharmacodynamiques. La molécule a été bien tolérée. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont compatibles avec un traitement par nemorexant chez le sujet âgé de plus de 65 ans(63).

L'innocuité et l'efficacité du nemorexant dans le traitement de l'insomnie chez l'adulte et le sujet âgé ont été évaluées dans deux études de phase II en incluant le zolpidem comme référence active(64)(65). Le premier essai a débuté en octobre 2016. Sur les 1 002 sujets (de 18 à 64 ans) inclus, 359 ont été randomisés et ont reçu quotidiennement par voie orale, un placebo, du nemorexant (5, 10, 25 ou 50mg) ou 10mg de zolpidem pendant 30 jours. Les résultats ont montré une diminution significative dose-dépendante du WASO dès les deux premières nuits de traitement mesurée par polysomnographie. De plus le nemorexant a diminué de façon significative et dose-dépendante le temps d'endormissement. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves liés au nemorexant notifiés. Le deuxième essai de phase II a débuté en novembre 2016 et a été conduit sur 58 patients âgés de plus de 65 ans. Les résultats ont conclu à un profil de sécurité et d'efficacité positif du nemorexant pour cette population. Les résultats de cette étude ont aussi montré une diminution significative du WASO et du temps d'endormissement dès les deux premières nuits de traitement de façon dose-dépendante. Les effets secondaires rencontrés étaient similaires pour le nemorexant et le placebo et les plus fréquents sont des rhinopharyngites, un affaiblissement de la coordination et des céphalées (notés < 7% dans chaque groupe).

Trois études de phase III ont débuté en 2018 et se sont terminées en 2020 mais les résultats n'ont pas encore été publiés(66)(67)(68).

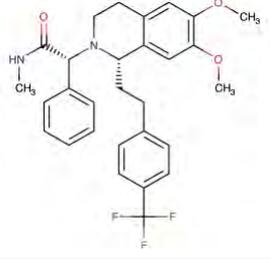
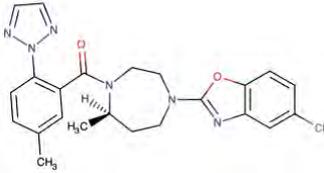
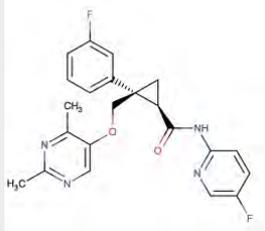
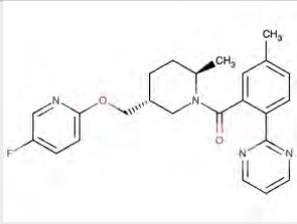
DORA-22 est comme son nom en témoigne un DORA. Récemment il a été utilisé dans une étude préclinique sur le rat pour déterminer si ce nouvel hypnotique améliorerait l'insomnie induite par un stress avec un effet minime sur la mémoire(69). Les animaux ont été dans un premier temps entraînés pour mémoriser la localisation d'une plateforme cachée (phase d'acquisition) dans le labyrinthe de Morris (Morris Water Maze). Le labyrinthe de Morris ou piscine de Morris est un dispositif aquatique circulaire très utilisé en neurosciences

comportementales pour évaluer la mémoire du rongeur. Il est divisible virtuellement en quadrants et une plateforme immergée (invisible) est localisée dans l'un de ceux-ci. Le principe de son utilité réside dans la motivation de l'animal à échapper à l'aversion causée par l'eau, celui-ci devant trouver et grimper le plus rapidement possible sur la plateforme. Dans un second temps a été administré la molécule DORA-22 (à des doses de 10, 30 ou 100mg/kg) ou une molécule véhicule contrôle. Les animaux étaient ensuite soumis à deux expositions à des cages sales sur une période de 6 heures suivi immédiatement après à un test de mémoire de la localisation de la plateforme immergée. Le traitement par DORA-22 a amélioré l'insomnie provoquée et a normalisé le sommeil lent. Le taux de sommeil paradoxal a été amélioré comparé au produit contrôle pour une dose (30mg/kg). Dans la première heure d'exposition à l'insomnie, DORA-22 a amélioré le nombre et la durée moyenne de spindles du sommeil lent qui joueraient un rôle dans la consolidation de la mémoire. Le traitement par DORA-22 a amélioré l'insomnie provoquée et le déficit de consolidation de la mémoire(69).

Une autre étude a analysé les effets du DORA-22 et d'un modulateur du récepteur GABA_A, le triazolam sur la capacité de se réveiller en réponse à un stimulus désagréable extérieur(70). Quatre modalités de signaux sensoriels ont été examinées : stimulus auditif (son ultrasonique), vestibulaire (tremblement), olfactif (odeur d'un prédateur) et autonome (hypoxie). Quand la souris s'endort, un des quatre stimulus a été appliqué pendant 30 secondes. Dans le cas de la stimulation auditive, le temps de latence avant l'éveil suivant l'administration du placebo, de DORA-22 et du triazolam étaient respectivement de 3,0 ; 3,5 et 161 secondes. Après ce réveil le temps d'endormissement était de 148, 70 et 60 secondes respectivement. Des résultats similaires ont été obtenus avec les stimulations vestibulaire et olfactive. Avec le stimulus hypoxique, les temps de réveil et d'endormissement n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les observations de cette étude sont compatibles avec les mécanismes distincts de ces thérapies promotrices du sommeil. L'activation du récepteur GABA_A par le triazolam semble induire une suppression généralisée du SNC quand le DORA-22 ciblerait de façon plus significative les voies neuronales impliquées dans la veille/sommeil via son action antagoniste des récepteurs orexinergiques. Ces données confortent la notion que le DORA-22 préserve la capacité de réveil en réponse à un stimulus sensoriel, sans tenir compte des modalités d'apparition de ce stimulus, tout en restant actif en l'absence d'une menace. Cette étude assure une évaluation unique et importante de la sécurité potentielle de certains hypnotiques(70).

4.2.2 SORAs

Le seltorexant est un SORA, un antagoniste sélectif des récepteurs OX₂R. Il est développé par Minerva Neurosciences et le laboratoire pharmaceutique Janssen J&J. Un essai clinique de phase II a débuté en décembre 2015(71). Cette étude randomisée en double aveugle a comparé l'administration par voie orale à 365 patients souffrant d'insomnie soit d'un placebo, soit du seltorexant (5, 10 et 20mg) soit du zolpidem (5 ou 10mg) pendant 14 jours. Les résultats révélés en juin 2019 ont démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative du temps d'endormissement dès la première nuit de traitement(71). La diminution du temps d'endormissement de la première nuit de traitement était de 15 minutes pour le placebo, 30 minutes pour le seltorexant à une dose de 5mg, 50 minutes pour le seltorexant 10mg et 48 minutes pour le seltorexant 20mg. Deuxièmement le temps de réveil intrasommeil a été réduit le jour 1 de l'étude de 15 minutes pour le placebo, 23 minutes pour le seltorexant 5 mg, 43 minutes pour le seltorexant 10mg et 45 minutes pour le seltorexant 20 mg. Ces données démontrent que le seltorexant améliore significativement l'induction et le maintien du sommeil. Elles montrent également une amélioration supérieure significative par rapport au zolpidem(71). De plus l'effet bénéfique sur le temps d'endormissement et le WASO sur les sujets âgés de l'étude, en concomitance avec un profil de tolérance favorable, suggère un bénéfice potentiel de cette molécule pour traiter cette population de sujets âgés où la prévalence de l'insomnie est plus grande que chez les sujets plus jeunes représentant ainsi une importante option thérapeutique. Basé sur ces résultats, il a été observé que le seltorexant améliorerait significativement les symptômes de dépression chez des patients ne répondant pas aux thérapies de première ligne (ISRS et INSRS)(72). La dépression et l'insomnie étant intimement liées, le seltorexant représenterait une option thérapeutique intéressante pour traiter un large spectre de patients qui souffrent de dépression et/ou d'insomnie et qui n'ont pas eu d'effet bénéfique par les thérapies existantes.

Composés	DCI / Nom commercial	Structure	Dose (mg)	Demi-vie (heure)	Statut
ACT-078573 Acételion, GSK	Almorexant	 <chem>C29H31F3N2O3</chem>	200	8-9	Essais cliniques de phase III Arrêt en 2011
MK-4305 Merck&Co	Suvorexant Belsomra®	 <chem>C23H23ClN6O2</chem>	10-100	12	Marché (2014) Japon, US, Australie et Canada
E-2006 Eisai Inc	Lemborexant Dayvigo®	 <chem>C22H20F2N4O2</chem>	5-10	17-19	Marché (2019) US, Japon, Canada
SB-649868 GSK	Non renseigné	 <chem>C26H24FN3O3S</chem>	5-30	3-6	Essais cliniques de phase II Arrêt ?
MK-6096 Merck&Co	Filorexant	 <chem>C24H25FN4O2</chem>	10	3-6	Essais cliniques de phase II Arrêt ?

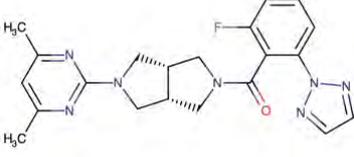
ACT-541468	Nemorexant Daridorexant	 <chem>C23H23ClN6O2</chem>	5-50	8,5-9,5	Essais cliniques de phase III
DORA-22	Non renseigné	 <chem>C23H22F2N4O2</chem>	Non renseigné	Non renseigné	Essais précliniques
JNJ-42847922	Seltorexant	 <chem>C21H22FN7O</chem>	5-20	12	Essais cliniques de phase II

Tableau 2. DORAs et SORAs en cours d'études, de développement et/ou autorisés sur le marché à l'international dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie (Sources : Pubchem (73) & Portails des essais cliniques européens et étatsuniens(74)(75))

4.2.3 Les effets secondaires potentiels

À ce jour peu d'informations sont accessibles au public sur les effets secondaires potentiels des antagonistes des récepteurs à l'orexine. Alors que les effets cliniques des benzodiazépines et assimilés sont bien connus et documentés, les effets cliniques des antagonistes orexinergiques restent encore peu connus. Cependant il est possible à partir des mécanismes d'action des orexines de poser des hypothèses sur le profil de tolérance de ces produits.

Les peptides orexines sont excitateurs et promoteurs de l'éveil. Les antagonistes bloquant les récepteurs orexines inhibent ce signal excitateur des systèmes d'éveil et créent des conditions favorables à l'occurrence du sommeil. Ils n'imposeraient donc pas une sédation comme le font les molécules ciblant le système gabaergique. Cependant la somnolence au lendemain de la prise pourrait être un problème pour les molécules qui continuent de bloquer le signal

orexinergique au moment du réveil. Des molécules de demi-vie longue pourraient donc être responsables d'une somnolence diurne. L'effet indésirable le plus fréquent dans les essais cliniques du suvorexant et du lemborexant est la somnolence et ils présentent tous les deux une demi-vie longue (respectivement 12h et 17-19h). Les molécules à demi-vie courte seraient alors potentiellement moins à risque de somnolence au lendemain de la prise. La prise du traitement tôt au coucher peut également être une exigence pour éviter ces risques de somnolence. C'est le cas du suvorexant et du lemborexant. La FDA conseille la prise au minimum 7 heures avant l'heure prévue de réveil(44). Cette somnolence diurne est un facteur de risque d'accidents de la route. Une étude a montré que le suvorexant a entraîné plus d'accidents de la route qu'un placebo. Sa prise doit ainsi impérativement interdire la conduite automobile du patient pendant au minimum 7 heures. La somnolence a souvent été étudiée dans les essais cliniques seulement au matin de la prise, il serait intéressant de monitorer la somnolence tout au long de la journée qui suit la prise du traitement.

Contrairement aux autres hypnotiques les antagonistes orexineramiques pourraient entraîner une dérégulation du sommeil paradoxal comme elle est rencontrée dans la narcolepsie(48). Des hallucinations hypnagogiques et une paralysie pendant le sommeil pourraient se manifester au moment de l'endormissement ou du réveil même si cela n'a été reporté dans aucune des études réalisées jusqu'à présent(48). Une vigilance serait de mise face à ces effets qui pourraient être évité par une éducation du patient et une réduction de la dose.

La cataplexie reste le risque potentiel majeur de l'utilisation de ces molécules(48). Les chutes soudaines induites par la cataplexie pourraient être à l'origine de blessures sérieuses. À ce jour pas de signes de cataplexie n'a été mis en évidence dans les essais cliniques conduits avec les antagonistes orexineramiques. Toutefois ces études n'ont pas pu recréer des conditions optimales pour étudier le risque de cataplexie, elle est souvent entraînée par des émotions fortes et positives (rire) difficiles à obtenir en laboratoire.

En considérant que les orexines sont promotrices de l'éveil et suppriment le sommeil paradoxal, on pourrait trouver surprenant que certaines personnes atteintes de narcolepsie puissent avoir un sommeil modérément fragmenté, avec un somnambulisme pendant le sommeil lent et des mouvements pendant le sommeil paradoxal connus pour être des troubles du comportement du sommeil paradoxal. Ces symptômes pourraient être une conséquence d'une déficience chronique en orexines ou une altération de neurones différents de ceux produisant des orexines(48). Il est difficile de prédire si ces symptômes pourraient se manifester avec la prise des antagonistes des récepteurs aux orexines. Il serait intéressant au cours des études de relever les mouvements et autres interruptions du sommeil lors de la prise de ces molécules.

Le signal orexinergique semble promouvoir l'activité des voies mésolimbiques régulant le système de la récompense et de la motivation et réduire l'activité de ce système pourrait dégrader l'humeur ou la motivation. Les personnes narcoleptiques pourraient avoir une prévalence supérieure de dépression mais on ne sait pas si cela est une conséquence directe d'une réduction du signal orexinergique ou dû à la complexité d'avoir une maladie chronique. Inversement, un sommeil de meilleure qualité chez des patients atteints de dépression pourrait améliorer l'humeur. Comme un lien étroit existe entre l'insomnie et la dépression, une vigilance des cliniciens doit être gardée sur d'éventuelles modifications de l'humeur avec ces molécules. Les BZD et assimilés peuvent être responsables d'une dépression respiratoire et aggraver une apnée obstructive du sommeil ou une pneumopathie sévère et l'overdose peut être fatale, surtout si concomitantes à la prise d'alcool ou d'autres sédatifs. Les souris knock out (KO) aux orexines ont des valeurs de ventilation normales, il semble peu probable que les antagonistes orexinergiques pourraient réduire significativement la fonction respiratoire. Cependant ils pourraient réduire la réponse à l'hypercapnie. Des taux élevés de CO₂ augmentent la fonction respiratoire et le volume courant et les antagonistes orexinergiques pourraient atténuer cette réponse, notamment pendant l'éveil(48). Il serait important d'évaluer la prise de ces molécules chez des patients hypercapniques ainsi que chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Il n'est pas certain que les orexines affectent l'appétit ou le métabolisme chez l'Homme. Toutefois les personnes narcoleptiques tendent à être en surpoids malgré un apport alimentaire normal(48). La déficience en orexines pourrait diminuer la fonction métabolique et les antagonistes orexinergiques pourraient entraîner un gain de poids modéré si administrés chroniquement. En pratique, ces molécules sont destinées à être administrées au coucher et le signal orexine normal devrait compenser toutes réductions du métabolisme nocturne.

Les BZD et apparentés peuvent engendrer un ralentissement locomoteur, des vertiges, et par conséquent, des chutes. Ces effets secondaires sont peu probables avec les antagonistes des récepteurs aux orexines. Le cervelet et le noyau vestibulaire ont peu de récepteurs aux orexines(48).

Les antagonistes orexinergiques doivent être évités chez les patients souffrant de narcolepsie parce qu'ils pourraient aggraver les symptômes des patients. Ces molécules pourraient également avoir un risque plus élevé de produire des effets similaires à la narcolepsie pendant la journée dans d'autres troubles où les neurones producteurs d'orexines sont altérés comme la maladie de Parkinson. Ainsi le traitement chez ses patients doit être initié à des doses faibles.

Pour l'instant ces molécules n'ont pas révélé de potentiel d'abus ou de dépendance mais il est très probable qu'une utilisation chronique pourrait amener à une tolérance et donc possiblement une dépendance. Ceci nécessite plus d'investigations à long terme de ces molécules. Par conséquent les recommandations de prescription de ces molécules devront suivre celles aujourd'hui en vigueur pour les hypnotiques de type benzodiazépines, évoquées plus loin, c'est-à-dire une prescription à la plus faible dose efficace, limitée dans le temps et strictement réservée aux indications validées par l'AMM.

Les effets connus et potentiels des benzodiazépines, assimilés et antagonistes orexinerigiques et leur fréquence d'apparition sont regroupés dans le tableau 3(48). En se basant sur les données existantes et les hypothèses sur les effets du blocage des orexines, les antagonistes orexinerigiques pourraient présenter un profil de tolérance plus favorable que les hypnotiques aujourd'hui présents sur le marché. Il est cependant évident que des données comparatives directes et à long terme concernant la toxicité et/ou le potentiel de dépendance de ces molécules sont nécessaire pour valider cette hypothèse.

Molécules \ Effets	Benzodiazépines	Assimilés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem)	Antagonistes orexinerigiques
Sédation matinale	+	+	+
Hallucinations hypnagogiques, paralysie du sommeil	-	-	+
Trouble de la coordination, chutes	++	+	+/-
Confusion	++	+	+/-
Amnésie antérograde	+	+	-
Dépendance et abus	+	+	+/-
Insomnie de rebond	+	+	-

Dépression respiratoire	+	+/-	-
Syndrome de sevrage	+	+	-
Allongement REM sleep	-	-	+

Tableau 3. Les effets connus et potentiels des hypnotiques

La fréquence des effets connus ou potentiels est indiquée par les symboles suivants : ++ courant, + occasionnel, - rare.

(Source: Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities, Thomas E. Scammel et Christopher J. Winrow, 2011, p25)

4.2.4 En comparaison des benzodiazépines et apparentés

Les DORAs/SORAs offrent une approche alternative aux benzodiazépines et assimilés dans la promotion et le maintien du sommeil en ciblant le système orexine. Plusieurs arguments permettent de comparer ces deux classes de molécules.

La portée de la signalisation de l'orexine dans le cerveau est beaucoup plus ciblée que celle des neurones GABA, ce qui pourrait entraîner un profil d'effets secondaires plus favorable comme il est abordé dans la partie précédente(76).

Les recherches initiales suggèrent que les DORAs favorisent non seulement le sommeil NREM mais aussi le sommeil paradoxal, contrairement aux agents médiateurs du GABA et aux SORAs(76). Les DORAs pourraient être plus efficaces dans le traitement de pathologies où le sommeil REM est touché comme la maladie d'Alzheimer.

Pour tous les hypnotiques sédatifs, la sédation et le risque de chutes sont une considération importante. Il reste à savoir si les DORAs posent moins de risques de sédation ou de chutes pour les populations vulnérables que les hypnotiques traditionnels. Les recherches initiales suggèrent moins d'effets résiduels au lendemain de la prise des DORAs, un effet sédatif moins marqué et la possibilité de se réveiller avec une stimulation adéquate(76).

Des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A et le suvorexant ont été mises en évidence(44). Le profil d'interaction des DORAs/SORAs est donc à étudier et pourrait être plus contraignant que celui des hypnotiques type benzodiazépine.

4.2.5 Les autres applications des antagonistes orexinergiques

Des découvertes récentes ont été faites sur l'implication du système orexine dans la physiopathologie des troubles psychiatriques, les troubles du sommeil comorbides, la dépression, l'anxiété et la toxicomanie(76).

En plus de la relation bidirectionnelle entre les troubles du sommeil et la progression de la maladie d'Alzheimer, un rôle a été nouvellement établi du système orexine dans la maladie d'Alzheimer(44). Les DORAs pourraient constituer un traitement potentiel de l'insomnie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des DORAs dans le traitement non seulement de l'insomnie primaire mais aussi de l'insomnie secondaire accompagnée d'autres comorbidités médicales.

Les neurones à orexine ont des projections étendues vers les régions du cerveau sensibles au stress. Le système orexine jouerait un rôle essentiel dans la physiopathologie des troubles psychiatriques liés au stress et dans la modulation de la réactivité au stress et des réponses à la peur. Les cibles pharmacologiques liées à l'orexine pourraient donc représenter des opportunités prometteuses pour le traitement de la dépression et de l'anxiété. Des antagonistes des récepteurs de l'orexine ont été impliqués dans le traitement de la dépression et de l'anxiété(76).

Des preuves de plus en plus nombreuses indiquent que le système orexine joue un rôle important dans la dépendance à la cocaïne, aux opioïdes, à l'alcool et à d'autres substances(76). L'exposition aux drogues addictives active les neurones à orexine. L'antagonisme des récepteurs de l'orexine atténue le comportement de recherche de drogue et la rechute. Cependant, la plupart des données actuellement disponibles proviennent d'études précliniques et des travaux futurs sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des antagonistes des récepteurs aux orexines dans le traitement clinique de la dépendance.

Les SORA_{2S} et les DORAs ont une efficacité plus prononcée dans le traitement des troubles du sommeil, tandis que les SORA_{1S} peuvent être prometteurs pour le traitement de l'anxiété et de la toxicomanie(76). L'antagonisme des récepteurs de l'orexine semble être une voie thérapeutique très prometteuse pour le traitement d'autres pathologies notamment l'anxiété et la toxicomanie même si d'autres études précliniques et cliniques sont nécessaires.

5 Rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage aux hypnotiques

Les hypnotiques regroupent toutes les substances qui aident à s'endormir et/ou contribuent au maintien du sommeil. Aujourd'hui les hypnotiques les plus prescrits sont les benzodiazépines et produits apparentés. Cette classe d'hypnotique est particulièrement à risque d'abus et de

dépendance. Cette partie sera donc centrée sur le sevrage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

5.1 Etats des lieux de la consommation d'hypnotiques en France

La France se situe au 3ème rang de la consommation d'hypnotiques en comparaison de 8 autres pays européens. Une diminution modérée de la consommation des hypnotiques est observée en France depuis 2012. En effet la proportion d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et apparentés est en baisse de 12,8% en 2015 par rapport à 2012. Toutefois, les données actualisées de consommation provenant de l'Assurance Maladie montrent que le nombre d'utilisateurs d'hypnotiques reste encore très élevé (figure 17)(77).

En 2015, 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques dérivés ou apparentés aux benzodiazépines (versus 48,2 en 2010) ont été vendues en France. Ces molécules représentaient 81,4 % (76,3 % en 2010) de la consommation totale d'hypnotiques exprimée en nombre de boîtes(77).

La diminution régulière de la consommation des benzodiazépines hypnotiques jusqu'en 2011 a eu pour contrepartie une augmentation de celle des substances apparentées aux benzodiazépines. La tendance globale s'inscrit à la baisse depuis 2012 et l'on notera, en particulier, que la consommation des benzodiazépines et apparentés en 2015 est légèrement inférieure à celle de l'année 2000(77).

En 2015, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines hypnotiques et apparentés était plus élevée chez les femmes que chez les hommes quel que soit l'âge. Cette prévalence augmentait avec l'âge et était maximale chez les femmes âgées de 80 ans ou plus(77).

La consommation d'hypnotiques en France apparaît toujours excessive, en particulier chez le sujet âgé, et ce malgré les mesures prises par les autorités de santé pour limiter leur consommation.

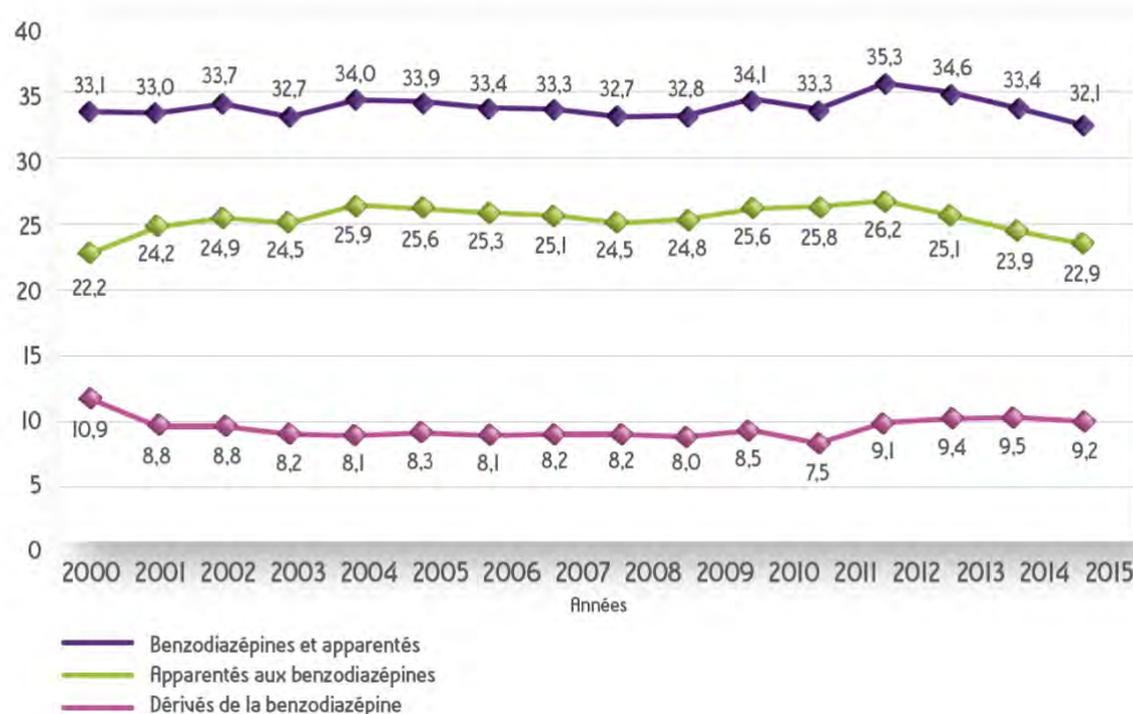


Figure 17. Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

(Sources : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, rapport de l'ANSM, avril 2017, p17)

5.2 Facteurs déterminant la prescription et la prise au long cours des hypnotiques

Il existe de nombreux facteurs pouvant contribuer à ces taux élevés de consommation chronique d'hypnotiques.

Tout d'abord les caractéristiques socioculturelles sur le recours aux médicaments influencent la prescription. En effet il existe en France une vision positive des médicaments qui sont considérés comme efficaces et bénéfiques(78). Dans cette représentation les effets secondaires sont souvent sous-estimés. L'absence de traitement est quant à elle associée à un risque. Le principe d'action est préférable à « ne rien faire ». La prescription est jugée préférable à l'absence de prescription et à la déprescription.

De plus la notion de souffrance psychique en lien étroit avec l'insomnie est difficile à appréhender pour les médecins généralistes car elle ne correspond pas à leur formation clinique(79). Leur prise en charge se calque alors souvent à celle d'une approche somatique. Aussi les médecins de ville se sentent souvent démunis quant aux alternatives à la prescription d'hypnotiques par difficulté d'accès aux soins non médicamenteux efficaces comme les

thérapies comportementales et cognitives (TCC)(79). Il y a plusieurs raisons à cette difficulté d'accès aux alternatives de la prescription médicamenteuse : le manque de collaboration entre professionnels de santé, les zones rurales ou peu médicalisées, le manque de prise en charge de ces thérapeutiques par l'assurance maladie, le manque de sérieux accordé à ces alternatives dans l'opinion publique. Ce manque d'alternatives et le temps de latence avant qu'elles soient efficaces sont souvent les principaux arguments justifiant la prescription d'hypnotiques par les médecins généralistes.

La prescription de l'hypnotique a pour objectif de soulager rapidement le patient(78). Cependant trop souvent cette prescription n'est pas accompagnée d'un dialogue approfondi visant à déterminer ce qui est responsable de l'insomnie. Cela conduit à un renouvellement de la prescription pour continuer de soulager le symptôme sans parvenir à traiter le fond du problème. Or une fois les renouvellements devenus routiniers, les prescripteurs se retrouvent vite fatalistes et impuissants face à la dépendance de leurs patients et leur prise en charge se révèle d'autant plus complexe(79).

La communication dans le sens patient vers professionnel de santé est primordiale mais ce retrouve souvent négligée ou difficile notamment lorsqu'il s'agit d'aborder des problèmes d'ordre psychosociologique et d'identifier les attentes des patients. Ces difficultés tiennent dans un manque de formation des professionnels de santé à ces situations et dans la difficulté des patients d'entrer dans ce type de dialogue au-delà des troubles fonctionnels qui les affectent. Par ailleurs, l'aspect chronophage de l'établissement d'une communication de qualité entre un patient en souffrance psychique et le professionnel de santé représente un obstacle supplémentaire à une prise en charge non médicamenteuse de ces troubles.

Le patient a également une implication dans la décision de prescription des hypnotiques. Les chiffres sur l'état des lieux de consommation des BZD et apparentés ont montré que les femmes sont les plus consommatrices avec une proportion qui augmente avec l'âge(77). Cela a été expliqué par les sociologues par le fait que les femmes seraient plus attentives à la souffrance psychique que les hommes(78). Les personnes âgées sont également une population très consommatrice, elles souffrent souvent de pathologies chroniques difficiles à vivre, de la perte de rôle dans la société et d'un isolement(78). Enfin le statut socioprofessionnel est un déterminant de la consommation d'hypnotiques. Les travailleurs moins qualifiés et chômeurs de longue durée, pour des raisons liées directement au travail mais aussi au manque de ressources financières et au sentiment de perte du rôle social dus au chômage (qui amène à une prévalence plus grande de troubles du sommeil dû à une souffrance psychique importante) ont une consommation plus grande d'hypnotiques(78). On peut aussi distinguer deux types de

consommateurs au long cours : des consommateurs occasionnels qui ont conscience des effets négatifs des hypnotiques mais qui nient la dépendance ou estiment qu'ils maîtrisent leur consommation et des consommateurs continus qui croient en l'efficacité des hypnotiques tout en relativisant les effets qu'ils peuvent avoir sur leur qualité de vie. Ils se sentent obligés de prendre ces traitements et admettent que cette consommation est à risque de dépendance.

Ce repérage des principaux déterminants de la prescription d'hypnotiques permet d'amener à des actions pour limiter la consommation de ces molécules. En effet la dépendance étant à la fois une cause et une conséquence de la consommation au long cours des hypnotiques nous allons voir comment il est possible de lutter contre celle-ci et diminuer les chiffres de la consommation d'hypnotiques.

5.3 Actions mises en place pour limiter la consommation des hypnotiques

5.3.1 Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients

La majorité des risques liés à la consommation des benzodiazépines hypnotiques et apparentés sont bien connus et sont listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP et le risque de pharmacodépendance est mentionné pour toutes les spécialités d'hypnotiques.

Depuis 2016 un pictogramme « conduite automobile » de niveau 3 est apposé sur les conditionnements externes prévenant que les hypnotiques peuvent « altérer les capacités à conduire un véhicule et, par extension, à utiliser des machines potentiellement dangereuses ou à exécuter des travaux nécessitant une attention soutenue »(77).

L'ANSM et la HAS élaborent et publient régulièrement des mises au point et des recommandations sur l'usage des hypnotiques à l'attention des professionnels de santé comme des patients.

L'accès à une formation initiale ou continue plus approfondie sur les thérapeutiques non médicamenteuses auprès des professionnels de santé de ville permettrait également de diminuer la prescription des benzodiazépines et assimilés.

5.3.2 Politique de remboursement

Le 25 juin 2014, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a revu à la baisse le service médical rendu de 7 benzodiazépines hypnotiques et apparentés : estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam, zolpidem, zopiclone dans le cadre de la prise en charge des troubles sévères du sommeil(77). En effet, au long court, la

faible efficacité de ces médicaments sur la durée du sommeil, leurs effets délétères et le mésusage constaté ont conduit la CT à conclure à un intérêt thérapeutique limité de ces médicaments dans cette indication. Le service médical rendu (SMR) est ainsi passé de « important » à « faible », avec une diminution du taux de remboursement de 65 % à 15 %(77). Le remboursement des TCC et psychothérapies est conditionné suivant les professionnels de santé et les structures qui les dispensent. Malgré un effort dans la politique de remboursement de ces thérapies non médicamenteuses, qui ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de l'insomnie, seulement les psychothérapies dispensées par des psychiatres ou psychologues au sein d'établissements du secteur public sont pris en charge intégralement par l'AM et elles sont malheureusement difficiles d'accès. Les thérapies dispensées par les psychiatres du secteur privé sont remboursées à hauteur de 70% par l'AM mais un dépassement d'honoraire est possible et les thérapies dispensées par les psychologues ou autres psychothérapeutes du secteur privé ne sont pas pris en charge sauf par certaines assurances complémentaires(77). Une réévaluation de la politique de remboursement de ces thérapies non médicamenteuses pourrait faciliter leur accès et résoudre les enjeux de santé publique et économiques majeurs que représentent la surconsommation et la dépendance aux hypnotiques.

5.3.3 Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance

Depuis 1991, la durée maximale de prescription des hypnotiques est limitée à 4 semaines. L'Assurance Maladie a également mis au point des mesures incitatives à l'égard des prescripteurs. Ces mesures, inscrites dans la rémunération sur objectif de santé publique de la convention médicale de 2011, font mention d'indicateurs fixant des objectifs afin de réduire la consommation des hypnotiques notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans(77).

Pour certaines benzodiazépines particulièrement détournées, notamment par les usagers de drogues, la prescription sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire. Aussi à partir du 10 avril 2017, les médicaments à base de zolpidem doivent être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres d'après l'arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale(77).

5.3.4 Surveillance sanitaire

Les benzodiazépines hypnotiques et apparentés font l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance(77).

La pharmacovigilance est définie comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose principalement sur le recueil des effets indésirables, l'enregistrement et l'évaluation de ces informations, la mise en place d'enquêtes ou d'études des risques, et sur la communication de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament. Elle participe aussi à la prise de mesures collectives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications voire retrait du produit) et à la communication vers les professionnels de santé et le public(80).

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances psychoactives (médicamenteuses ou non), à l'exclusion du tabac et de l'alcool. Le but de l'addictovigilance est d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendances des produits, de surveiller les conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs, d'élaborer les listes des stupéfiants et des psychotropes et de diffuser des alertes les concernant(81).

En France l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance est l'ANSM. Elle coordonne l'action des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Le réseau d'addictovigilance a été créé en 1990 et comprend 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) pilotés par l'ANSM.

5.4 Recommandations pour une prescription sécuritaire d'hypnotique

La prescription d'un hypnotique doit être réservée aux indications validées. La meilleure option pour éviter une dépendance aux hypnotiques est de ne pas prescrire un hypnotique mais lorsque celle-ci est nécessaire, elle ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme. La plus faible dose efficace doit être recherchée et prescrite pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum incluant la période de diminution de la dose. Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire : il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves(38).

Le prescripteur doit rester conscients du caractère addictif des hypnotiques même à faible dose, et toujours envisager une solution non pharmacologique comme une meilleure première approche. Si la prescription est nécessaire, alors le patient doit être informé qu'il s'agit d'une solution temporaire et il est primordial d'établir dès lors un accord clair concernant son futur sevrage(38).

Le choix d'un hypnotique est fonction : du profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré), du délai et de la durée d'action du produit, du risque d'interactions médicamenteuses (notamment avec d'autres psychotropes), de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique), du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise(38).

Le patient doit être informé des conditions du traitement, de ses effets indésirables et des précautions à respecter. Il doit être informé des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chutes ainsi que des phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance.

Il est recommandé de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt lors de toute demande de renouvellement du traitement. Chez tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, il est recommandé de proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de BZD ou de médicaments apparentés(38).

Si la situation semble devoir durer plusieurs semaines, voire plus longtemps, il est recommandé de proposer un traitement non pharmacologique, notamment une prise en charge psychologique de type cognitivo-comportementale(38).

5.5 Principes généraux du sevrage aux hypnotiques

Le sevrage est la procédure consistant à atteindre un arrêt d'usage des hypnotiques. Il y a plusieurs raisons de stopper une consommation d'hypnotiques : présence d'un phénomène de tolérance réduisant leur efficacité, dépendance potentielle et consommation chronique afin d'éviter les effets du sevrage, réduction des événements indésirables (impacts cognitifs et psychomoteurs, dépression...), réduction des risques sur la conduite, minimisation des risques d'interactions (autres médicaments à effet sédatif, alcool...), réduction des événements indésirables accrus chez les personnes âgées (chute, fracture, perte de fonction cognitive et de la mémoire, baisse de la concentration).

L'arrêt inclut les étapes suivantes :

- L'information du patient sur les effets délétères d'une consommation chronique, proposition d'aide à l'arrêt
- L'évaluation de la dépendance et du type de consommation
- La planification et mise en place de l'arrêt progressif
- La surveillance et prise en charge des symptômes de sevrage
- L'aide, information, soutien, suivi de l'arrêt.

5.5.1 Objectif du sevrage

L'objectif est de réduire la consommation au long cours de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés dans l'insomnie, du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Malgré une durée de prescription limitée dans le temps, il est observé une consommation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, au-delà de quelques semaines, les risques d'effets délétères augmentent.

L'utilisation au long cours des benzodiazépines peut causer une somnolence et des chutes, réduire les capacités d'adaptation, affecter le jugement et la dextérité, augmenter le risque d'accidents de la route, causer d'autres effets comme une confusion, une dépression, une irritabilité, une agressivité, des problèmes mnésiques, des problèmes digestifs, résulter à une dépendance(82).

5.5.2 Evaluation de la dépendance et préparation de l'arrêt

5.5.2.1 Evaluation de la dépendance

L'évaluation du type de dépendance se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps il faut établir le schéma d'usage des hypnotiques. Pour cela un interrogatoire est nécessaire en renseignant la date de la première prise, le type de benzodiazépines hypnotiques ou apparentés et la dose journalière(82). Il faut également demander si le patient a un historique d'arrêt du traitement et/ou s'il y a eu des périodes d'abstinence au produit. Aussi il est important de savoir si le patient est usager de drogue ou d'alcool. Par la suite il faut caractériser la dépendance, pour cela plusieurs outils sont à disposition et notamment les critères de dépendance du DSM V et du CIM 10 (annexes 8 et 9).

La dépendance aux benzodiazépines se caractérise souvent chez les patients qui ont pris des benzodiazépines à doses thérapeutiques pendant plusieurs mois ou plusieurs années(83). Des patients qui ont progressivement développé un « besoin » de benzodiazépines chaque soir pour s'endormir. Des patients qui ont continué de prendre des benzodiazépines même si l'indication première de leur prescription n'est plus validée ou qui ont des difficultés à arrêter le traitement ou réduire la dose à cause de symptômes de sevrage et qui contactent régulièrement leur prescripteur pour obtenir ou répéter les prescriptions(83). Des patients qui ont des difficultés à

respecter la durée de prescription (chevauchement d'ordonnance) ou qui ont développé une anxiété à l'idée de ne plus avoir de comprimés. Des patients qui ont augmenté le dosage depuis la prescription initiale, ont des symptômes d'anxiété ou de dépression, un rebond d'insomnie même en continuant la prise de benzodiazépines.

5.5.2.2 Recherche de symptômes de sevrage

Il est nécessaire de chercher si des symptômes de sevrage sont déjà présents. Les symptômes (d'après la CIM 10) sont (du plus fréquent au moins fréquent) : anxiété, insomnie, agitation, irritabilité et tension musculaire(82). Les symptômes plus rares sont : tremblements des mains, de la langue ou des paupières, nausées ou vomissements, tachycardie, hypotension orthostatique, céphalées, malaise ou état de faiblesse, hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, tactiles ou auditives), pensées persécutrices, crises convulsives. Les symptômes de sevrage se rencontrent fréquemment chez les patients qui prennent des benzodiazépines de courte durée d'action(82). Il est donc utile d'expliquer au patient les symptômes qu'il faut attribuer à un sevrage de benzodiazépines et ainsi pouvoir faire prendre conscience des problèmes de la dépendance.

5.5.2.3 Evaluation de la capacité à entreprendre un arrêt

Il faut s'enquérir d'éventuels symptômes de dépression, syndromes d'anxiété et tous autres problèmes médicaux. S'ils sont stables et contrôlés, la possibilité d'un sevrage ambulatoire peut être considéré sinon un arrêt en milieu hospitalier ou en clinique est préférable(82).

Les personnes sont considérées comme en capacité d'entreprendre un arrêt des hypnotiques type benzodiazépines si elles le souhaitent, sont conciliantes et motivées, avec un support social adéquat : une bonne insertion sociale, la présence d'un environnement aidant, n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments et peuvent être régulièrement revues(82).

Il convient d'évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques(82). Pour cela le questionnaire ECAB ou échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (annexe 10) peut être utile : il est constitué de 10 items, le score total correspond à la somme des points aux différents items, un score supérieur ou égal à 6 met en évidence une dépendance aux benzodiazépines.

5.5.3 Elaboration d'un plan de sevrage progressif

L'arrêt de la prise chronique de benzodiazépines doit se faire lentement avec une diminution progressive de la dose de la benzodiazépine utilisée qui s'étend sur plusieurs mois.

Il doit être de 5 à 10% toutes les 1 à 2 semaines ou un huitième de la dose toutes les deux semaines avec une réduction plus faible arrivée aux faibles doses(82). Cet arrêt progressif prend également en compte la sévérité des symptômes de sevrage. Si nécessaire, la dose atteinte peut être maintenue plus longtemps que ce qui était prévu initialement, mais elle ne sera de préférence pas augmentée à nouveau. Ce processus de réduction progressive des doses peut être facilité par le recours aux préparations magistrales. Il peut être compris entre 8 et 12 semaines, plus long jusqu'à 6 mois ou plus dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent(82). L'arrêt gradué est négocié avec le patient et guidé par lui.

Dans certains cas l'arrêt avec substitution par le diazépam (Valium®) peut être envisagé après vérification de la fonction hépatique du patient. Le diazépam a en effet une demi-vie plus longue, évitant ainsi les longues fluctuations dans le plasma sanguin et il est disponible sous de nombreuses formes (dosage et formulations)(82). En pratique une majorité de patients peuvent réussir un sevrage en restant sur la spécialité prescrite initialement. Beaucoup de patients préfèrent réduire leur traitement habituel sans avoir à changer de spécialité. De plus le Valium® est dans la culture populaire perçu comme un médicament dangereux et certains patients peuvent être d'autant plus réticents. L'arrêt avec substitution peut être envisagé chez les personnes prenant des molécules à action brève (les symptômes de sevrage étant plus prononcés avec les molécules à demi-vie courte), connaissant des difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance ou lorsque les préparations ne permettent pas aisément de réaliser une réduction(82). Pour effectuer la substitution par le diazépam, il est recommandé de se référer à une table d'équivalence. Une table a été développée dans The Asthon Manual en 2002, où sont données les doses équivalentes à 10 milligrammes de diazépam. Le tableau 4 reprend les données de cette table d'équivalence entre diazépam et benzodiazépines hypnotiques ou apparentés.

Benzodiazépines hypnotiques et apparentés	Demi-vie (heures)	Dose usuelle (milligrammes)	Dosage équivalent à 5mg de diazépam (milligrammes)
Loprazolam (Havlane®)	6-12	1	0,5-1
Nitrazépam (Mogadon®)	15-38	5	5
Estazolam (Nuctalon®)	15-18	2	0,5-1
Lormétazépam (Noctamide®)	10-12	1-2	0,5-1
Zopiclone (Imovane®)	5-6	3,75-7,5	3,75
Zolpidem (Stilnox®)	2-4	10	10

Tableau 4. Table d'équivalence entre diazépam et benzodiazépines hypnotiques ou apparentés (Sources : Benzodiazepines How They Work & How to Withdraw, H.Ashton, août 2002, p6)

5.5.4 Prise en charge du syndrome de sevrage

Si des signes sans gravité surviennent lors de la phase de décroissance des benzodiazépines hypnotiques ou médicaments apparentés, il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur, puis de décroître ensuite plus progressivement. En cas de signes sans gravité survenant après l'arrêt complet des hypnotiques, il ne faut surtout pas reprendre le traitement. L'information et le soutien psychologique permettent le plus souvent d'attendre la disparition des signes(82).

Si les signes sont plus sévères ou persistent, une réévaluation s'impose pour une prise en charge spécifique. Face à des signes graves de syndrome de sevrage : confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma, le patient doit être hospitalisé pour un traitement symptomatique(82).

Pour prendre en charge l'anxiété qui est le syndrome le plus fréquent du sevrage il est recommandé de réduire la décroissance posologique ou de la suspendre jusqu'à tolérance des symptômes et de considérer la prise de traitements additionnels non médicamenteux. Si cela est nécessaire il y a possibilité d'adjoindre des thérapeutiques complémentaires, mais pas en routine, tel que le propranolol pour les syndromes physiques sévères (palpitations, suées, tremblements) ou des antidépresseurs (seulement si la dépression ou les syndromes de panique coexistent ou émergent pendant l'arrêt du traitement). Ces thérapeutiques complémentaires feront toujours l'objet d'un avis spécialisé(82).

5.5.5 Suivi et surveillance après l'arrêt

Les consultations de suivi pendant la réduction de dose permettent d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou d'autres symptômes nouveaux. Elles permettent également d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt, d'encourager le patient à poser des questions et de réaliser du renforcement positif vis-à-vis de la diminution posologique. Lors du suivi il faut rechercher toute augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives et titrer la réduction de posologie (en récupérant les comprimés non utilisés)(82).

Si le patient trouve que la diminution est trop rapide ou s'il a des symptômes liés à l'arrêt, il est recommandé de ralentir la vitesse de réduction ou d'allonger la durée des paliers posologiques et si les signes sont importants, il faut revenir à la posologie précédente.

Un accompagnement psychologique de soutien par le médecin traitant ou un autre professionnel peut être nécessaire, en particulier dans certains cas : troubles anxieux, dépressifs, facteurs de stress importants, arrêt réalisé sur une longue période(82).

À court terme, pour les patients qui ont réussi à arrêter une benzodiazépine, une consultation au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise est à proposer afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et d'informer sur le rebond d'insomnie et/ou d'anxiété(82).

À moyen terme, un suivi est à proposer, tout particulièrement durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt (période la plus à risque de reprise). Il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le médecin(82).

5.6 Accompagnement du sevrage aux hypnotiques à l'officine

La présente partie est consacrée aux soins pharmaceutiques que le pharmacien peut offrir à ses patients qui souffrent d'une dépendance aux hypnotiques et plus particulièrement les benzodiazépines et apparentés. Le pharmacien a une position charnière dans le parcours de soin de ses patients et a souvent le statut de confident. En plus de la délivrance des médicaments, le pharmacien assure un suivi régulier et rapproché du patient ce qui lui permet de veiller à la bonne compréhension et à la bonne observance ainsi qu'à se rendre disponible pour répondre aux interrogations des patients. Il peut être un repère du patient tout au long de la prise en charge thérapeutique, si ce dernier ne se sent pas dans la compréhension totale de son traitement ou s'il se sent en perte de contrôle. Le pharmacien et son officine disposent d'atouts importants pour prendre part à l'interface entre les différents secteurs dans le cadre de la prise en charge

des addictions. Dans les paragraphes suivants seront développés les outils à notre disposition et les réflexes à adopter en tant que pharmaciens afin d'accompagner le sevrage des patients dépendants aux hypnotiques.

Les domaines d'intervention du pharmacien d'officine dans l'accompagnement vers l'arrêt des hypnotiques sont : l'analyse des ordonnances et le respect des règles de dispensation, le repérage précoce au comptoir, l'orientation vers des professionnels de santé ou structures spécialisées, le suivi individualisé de l'arrêt avec la diffusion d'informations et de conseils adaptés, la communication interprofessionnelle et interdisciplinaire.

5.6.1 Analyse des ordonnances et respect des règles de délivrance

Le pharmacien est par définition le gardien des poisons et a la responsabilité de s'assurer de la pertinence d'une ordonnance ainsi que des dosages appropriés des médicaments. Le but premier réside donc dans l'analyse des ordonnances d'hypnotiques et le respect des règles de délivrance de ces produits.

Pour les conditions de prescription et de délivrance des hypnotiques, le pharmacien peut se référer au site Meddispar(84) qui détaille les médicaments à dispensation particulière. Ainsi les médicaments contenant des substances à propriétés hypnotiques ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses à des doses et des concentrations non exonérées et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'autorisation de mise sur le marché est « insomnie », ne peuvent être prescrits que pour une durée de 4 semaines. La première délivrance d'un hypnotique s'effectue uniquement sur présentation d'une ordonnance datant de moins de trois mois. Le renouvellement de la délivrance d'un hypnotique n'est possible qu'à l'intérieur de la durée de prescription limitée à 4 semaines et seulement si le prescripteur a précisé le nombre de renouvellements ou la durée de traitement. Il ne peut avoir lieu qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées.

Le zolpidem possède des conditions de prescription et de délivrance particulière puisqu'il appartient aux substances assimilées aux stupéfiants. En effet à partir du 10 avril 2017, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, la prescription et la dispensation de l'ensemble des médicaments à base de zolpidem (STILNOX® et ses génériques) est soumise en partie à la réglementation des stupéfiants avec une prescription sur une ordonnance sécurisée avec en toutes lettres le nombre d'unités par prise, le nombre de prises et le dosage et tout chevauchement est interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance

par le prescripteur. La délivrance n'est pas soumise à un délai de carence de 3 jours et la conservation d'une copie de l'ordonnance n'est pas requise. Lors de la délivrance, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le nom du médicament délivré, le nombre d'unités de prise et la quantité délivrée doivent être mentionnés sur l'ordonnance.

L'analyse et le respect des règles de délivrance des hypnotiques aident à une bonne compliance thérapeutique du patient (respect de la posologie, pas de chevauchement des traitements) et un bon usage de ces produits (durée limitée, usage temporaire) et ainsi d'éviter l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance. Cette intervention pharmaceutique s'inscrit donc dans une volonté de prévention primaire. Cela permet aussi dans le cadre d'une volonté d'arrêt des hypnotiques d'accompagner le patient dans sa décroissance progressive en offrant une sécurité de délivrance notamment via le fractionnement, la définition d'un cadre réglementaire à respecter (respect de la posologie et de la durée de la prescription) et en permettant un suivi rapproché à la pharmacie.

5.6.2 Repérage précoce au comptoir

Devant le constat d'une délivrance répétée d'hypnotiques, le pharmacien contrôle la prescription par rapport aux précédentes : s'agit-il de la même molécule ? Du même dosage ? Qu'elle était la date et durée de la prescription initiale de l'hypnotique ? Il s'agit ici d'étudier le parcours thérapeutique du patient afin de déceler un usage à long terme des benzodiazépines et apparentés(85).

Face à une prescription supérieure à 6 mois, nous avons la possibilité d'aborder avec le patient les risques que comportent la prise d'hypnotiques au long cours sur sa santé.

Il est important de s'enquérir du degré de satisfaction à propos de l'effet thérapeutique sur la durée et/ou la qualité du sommeil. Il est alors déterminant d'être à l'écoute et de déceler d'éventuels signes de tolérance ou de symptômes de sevrage et d'investiguer sur la volonté d'arrêt du patient.

L'âge, les antécédents, les autres traitements médicamenteux et les facteurs de risques du patient doivent être appréciés afin d'évaluer au mieux la capacité du patient à entreprendre un sevrage(82).

En me référant aux recommandations de la HAS(82) et des guides pratiques canadiens(85)(86) dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés je propose un arbre décisionnel (annexe 11) offrant au pharmacien une première approche au comptoir pour guider le patient vers un sevrage.

5.6.3 Orientation vers des professionnels de santé ou des structures spécialisées

Le pharmacien ne doit pas hésiter à orienter le patient demandeur d'aide à l'arrêt vers le professionnel de santé ou la structure appropriée.

En effet pour tout patient exprimant la volonté d'arrêter ou réduire sa consommation d'hypnotiques, le pharmacien d'officine doit proposer la consultation d'un médecin généraliste afin d'entreprendre une démarche en ambulatoire et permettre la mise en place d'un sevrage avec des prescriptions adaptées et un suivi médical régulier.

Pour les patients passés dans le versant addictologique, c'est-à-dire présentant une dépendance majeure, il existe des ressources vers lesquelles nous pourrions les diriger telles que les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA), les services hospitaliers spécialisés en addictologie(82).

5.6.4 Suivi individualisé de l'arrêt avec informations et conseils adaptés

A l'officine, ce suivi peut se faire, avec l'accord du patient, en parallèle du suivi médical.

Ce suivi permet d'entreprendre plusieurs actions pharmaceutiques :

- L'étude du protocole de décroissance posologique : avec l'accord du médecin, nous pouvons participer à l'élaboration d'un schéma de décroissance et proposer une adaptation de ce schéma au cours du sevrage en fonction des besoins du patient.
- La surveillance de la survenue de nouveaux symptômes liés au sevrage ou l'apparition d'une autre dépendance (augmentation de la consommation d'alcool, de tabac) ou d'un rebond d'insomnie.
- L'évaluation de la qualité du sommeil du patient tout au long du sevrage notamment via la tenue d'un agenda du sommeil-éveil (annexe 4).
- La délivrance d'informations : rappel de la structure du sommeil physiologique et des règles de bonne hygiène du sommeil et proposition de médicaments du conseil pouvant être utilisés en relais de l'hypnotique, qui ne provoquent pas d'accoutumance.

Le protocole de diminution posologique peut être révisé conjointement avec le médecin généraliste et le patient avec l'accord des trois parties. Nous avons vu précédemment que la diminution posologique doit être de 5 à 10% toutes les 1 à 2 semaines et plus faible encore lorsqu'on arrive aux faibles dosages(82). Il faut ainsi s'adapter en fonction de la spécialité

initialement prescrite. Parfois les formes galéniques ou les dosages de certaines spécialités ne permettent pas cette décroissance progressive surtout aux faibles doses, c'est pourquoi une substitution avec le diazépam peut être envisagée. Il est également possible de réaliser des préparations magistrales à partir de la spécialité initialement prescrite. Le rôle du pharmacien se confirme dans ses connaissances des différentes formes galéniques et dosages des spécialités d'hypnotiques (tableau 5)(87) et dans sa capacité à réaliser des préparations magistrales de ces spécialités pour proposer au médecin et au patient un schéma individualisé de décroissance posologique.

Spécialités & gé	Dosages disponibles	Formes galéniques	Boîtage
Havlane®	1mg	comprimés sécables	boîte de 20
Mogadon®	5mg	comprimés sécables	boîte de 100 ou de 20
Nuctalon®	2mg	comprimés	boîte de 20
Lormétazépam (gé)	1mg 2mg	comprimés sécables comprimés sécables	boîte de 14
Imovane®	3,75mg	comprimés pelliculés	boîte de 5 ou de 14
Zopiclone (gé)	7,5mg	comprimés pelliculés sécables	boîte de 5 ou de 14
Stilnox®	10mg	comprimés pelliculés sécables	boîte de 7 ou de 14
Zolpidem (gé)			
Valium®*	2mg	comprimés sécables	boîte de 40
Diazépam (gé)	5mg	comprimés sécables	boîte de 40
	10mg	comprimés sécables	boîte de 30
	1g/100ml	solution buvable en gouttes	flacon de 20ml
	10mg/2ml	solution injectable	6 ampoules de 2ml

Tableau 5. Les différentes formes galéniques et dosages des spécialités et génériques de benzodiazépines hypnotiques et apparentés

*Les formes galéniques et dosages du valium (diazépam) figurent ici dans le cas de son utilisation pour un sevrage avec substitution

(Sources : Base de données publique des médicaments - Site du Ministère des Solidarités et de la Santé)

L'élaboration d'une fiche de suivi peut permettre de tracer les différentes actions pharmaceutiques et de renforcer le lien entre patient, pharmacien et médecin. Sur la base des recommandations de bonne pratique de la HAS(82) et des guides de pratique canadiens(85)(86), je propose ici une fiche de suivi de sevrage aux hypnotiques (annexes 12 à 15). Celle-ci regroupe les renseignements du patient (nom, prénom, date de naissance, adresse, téléphone), les renseignements sur le traitement (nom de l'hypnotique, posologie initiale, date de début de la période d'arrêt du médicament, durée prévisible de la période d'arrêt), la table d'arrêt, les signes rapportés lors de l'arrêt, les dates des prochaines consultations avec le médecin généraliste, les renseignements sur le médecin généraliste et la pharmacie prenant en charge le suivi du sevrage. La table d'arrêt permet de mettre en forme la décroissance posologique, il est noté le nombre de comprimés que doit prendre le patient chaque jour de la semaine et toutes les semaines jusqu'au sevrage total du médicament. Cette table doit bien évidemment pouvoir être modifiée selon les besoins du patients (décroissance plus lente et/ou plus longue). Pour compléter cette fiche de suivi et dans l'intérêt de suivre la qualité du sommeil du patient tout le long du protocole, nous pouvons proposer au patient de tenir un agenda de sommeil-éveil (annexe 4).

À l'officine, le pharmacien peut également délivrer des informations qui accompagneront le patient lors de son sevrage. Un rappel simplifié de la structure du sommeil peut permettre au patient de mieux comprendre sa fonction, déconstruire les idées reçues et comprendre les mesures de bonne hygiène du sommeil. Ces règles de bonne hygiène du sommeil peuvent être abordée en suivant et participeront à guider le patient tout au long de son sevrage vers des habitudes de sommeil plus saines. Pour cela le pharmacien peut s'aider d'une fiche conseil dont j'ai élaboré un exemple dans l'annexe 16 « Guide pour un bon sommeil ». Cette fiche reprend les règles de bonne hygiène du sommeil mais aborde également le lien étroit entre troubles du sommeil, sevrage et anxiété. Il est nécessaire de prendre en compte cette dimension psychologique et d'aider le patient à désamorcer l'anxiété. Une première notion essentielle est que prendre en compte la souffrance psychique c'est déjà éviter de l'aggraver et supprimer les facteurs qui déclenchent ou renforcent cette anxiété. Il s'agit de diminuer l'anxiété liée à l'hostilité de l'environnement qu'il soit physique ou social. Être dans un environnement physique confortable et avoir un entourage social qui apporte un soutien est primordial. Une autre notion est celle d'accepter l'anxiété comme un élément normal de l'existence. L'anxiété peut s'avérer être une force motrice utile voire indispensable à la vie et à l'épanouissement de chacun. Des évènements stressants, même s'ils créent un malaise ou une souffrance chez le

sujet qui les vit, l'incitent aussi à la vigilance, à la création, à puiser dans ses ressources, à découvrir ses priorités et ses limites. C'est ainsi en adaptant son comportement que chacun peut se transcender et surmonter les difficultés. Enfin comprendre que le versant pathologique de l'anxiété c'est l'immobilité. C'est dans l'action physique ou spirituelle que se désamorce l'anxiété. L'établissement de rituels, l'écriture, la méditation sont des actions qui ont montré une efficacité pour prendre en charge les états anxieux. Ces notions sont issues de principes de TCC. Au comptoir le pharmacien d'officine peut apporter un début de prise en charge psychologique en discutant avec le patient de ces premières notions. Par la suite une prise en charge spécialisée avec des psychologues et/ou psychiatres peut être recommandée.

En plus de ces conseils le pharmacien peut délivrer des traitements médicamenteux ne nécessitant pas de prescription comme la phytothérapie, l'aromathérapie et la mélatonine.

En phytothérapie, plusieurs plantes sont connues et utilisées traditionnellement pour favoriser l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil(88) :

- La racine de valériane (*Valeriana officinalis* L.)
- La partie aérienne de la passiflore (*Passiflora incarnata* L.)
- Le pétale du coquelicot (*Papaver rhœas* L.)
- La partie aérienne fleurie de l'eschscholtzia (*Eschscholzia californica* Cham.)
- L'inflorescence entière de tilleul (*Tilia cordata* Mill.)
- La feuille de mélisse (*Melissa officinalis* L.)
- La feuille de verveine (*Aloysia citrodora* Paláu)

Le pharmacien a le choix entre de nombreuses formes galéniques (gélules, comprimés, tisanes, extraits fluides, teintures mères, macérats glycélinés, extraits de plantes standardisés ou EPS, hydrolats...).

En aromathérapie, certaines huiles essentielles (HE) possèdent des propriétés relaxantes et sédatives(89) :

- HE de lavande fine ou officinale (*Lavandula officinalis* Mill) : en inhalation sèche (1 à 2 gouttes sur un mouchoir) ou dans un diffuseur par nébulisation (quelques gouttes ; 10 minutes) ou par voie orale (2 gouttes sur un comprimé neutre) ou par voie cutanée (1 à 3 gouttes sur les poignets ou la poitrine).

- HE de petit grain bigaradier (*Citrus x aurantium* L. subsp. *amara* Engl.) : en inhalation sèche (1 à 2 gouttes sur un mouchoir) ou dans un diffuseur par nébulisation (quelques gouttes ; 10 minutes) ou par voie cutanée (2 gouttes sur les poignets ou la poitrine).
- HE de mandarinier (*Citrus reticulata* Blanco) : en inhalation sèche (1 à 2 gouttes sur un mouchoir) ou dans un diffuseur par nébulisation (quelques gouttes ; 10 minutes) ou par voie orale (2 gouttes sur un comprimé neutre) mais pas d'application cutanée car il y a un risque d'irritation de la peau.
- HE de basilic fançais (*Ocimum basilicum* L.) : en inhalation sèche (1 à 2 gouttes sur un mouchoir) ou dans un diffuseur par nébulisation (quelques gouttes ; 10 minutes) ou par voie orale (1 goutte sur un comprimé neutre) ou par voie cutanée (en dilution, 5 à 30% dans une huile végétale).
- HE de camomille noble (*Chamaemelum nobile* All.) : par voie orale (1 goutte sur un comprimé neutre) ou par voie cutanée (2 gouttes sur poignets ou sur la poitrine)

Les huiles essentielles font toutefois l'objet de précautions d'emploi : elles ne doivent jamais être utilisées chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'asthmatique ou chez les patients épileptiques.

La mélatonine, hormone physiologiquement produite par la glande pinéale, est sécrétée préférentiellement pendant la nuit avec un pic situé vers 3h du matin. Ce rythme endogène est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance jour/nuit. Le rôle de la mélatonine est celui d'un synchroniseur endogène des rythmes circadiens, des rythmes de température et de veille-sommeil(9). Elle présenterait des vertus thérapeutiques pour favoriser l'endormissement notamment en diminuant le temps de latence à l'endormissement(9).

Il existe différents types de spécialités à base de mélatonine. Le Circadin® est délivré sur prescription médicale (liste II) mais n'est pas remboursé. Cette spécialité contient 2mg de mélatonine. On trouve la mélatonine en vente libre à un dosage inférieur à 2 mg. Elle est alors utilisée seule ou en association avec des plantes. Parmi toutes les spécialités disponibles il convient de préférer les formes à libération prolongée qui vont mimer la sécrétion physiologique de mélatonine. Pour être bien absorbée, la mélatonine doit être prise à distance des repas, de préférence 1 à 2 heures avant le coucher. Les spécialités qui contiennent de la mélatonine seule sont par exemple : Chronobiane® du laboratoire Pileje (1mg ou 1,9mg ; forme LP ou immédiate), Chronodorm® du laboratoire Iprad Santé (1mg ou 1,9mg), Valdispert mélatonine® du laboratoire Vemedica Consumer Health (1mg, 1,5mg, 1,9mg).

Il existe de nombreuses spécialités contenant plusieurs plantes ou une association de plantes et de mélatonine afin d'améliorer l'endormissement et la qualité du sommeil par action synergique de ces différentes molécules, on peut citer : Euphytose nuit® du laboratoire Bayer Healthcare (mélatonine et passiflore), Ergystress sommeil® du laboratoire Nutergia (magnésium, vitamines B5, B6, B9, B12, mélatonine, passiflore, eschscholtzia), Phytostandard Eschscholtzia-Valériane® du laboratoire Pileje, Novanuit triple action® du laboratoire Sanofi-Aventis (passiflore, mélisse, pavot de californie, mélatonine, vitamine B6).

5.6.5 Communication avec les autres professionnels de santé

La communication interprofessionnelle et interdisciplinaire a un rôle central dans la bonne prise en charge du patient. Grâce à certains outils (Dossier Pharmaceutique DP, Dossier Médical Partagé DMP et le Bilan Partagé de Médication BPM) il devient plus facile pour le pharmacien de suivre l'évolution du patient et de son traitement, plus aisé de communiquer des informations avec les autres professionnels de la santé afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Le DP recense sur la carte vitale, pour chaque patient qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien(90). Le DMP est un carnet de santé informatisé et sécurisé accessible sur internet. Il permet de retrouver au même endroit toutes les informations de santé (traitements, résultats d'examens, personne à prévenir en cas d'urgence...). Le patient peut consentir à partager ces informations de santé avec les professionnels de santé de son choix, son pharmacien d'officine compris(91). Le BPM se définit d'après la HAS comme « une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement ». Le BPM s'appuie sur un entretien structuré avec le patient et repose sur l'expertise et les compétences du pharmacien, sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle tout particulièrement avec le médecin généraliste(92).

Ces outils pourraient permettre de regrouper les étapes et les objectifs du sevrage et permettre l'échange d'informations sécurisées entre le pharmacien et les autres professionnels de santé afin d'aider le patient tout au long de sa démarche d'arrêt de son traitement hypnotique(93).

5.7 Nouvelles perspectives et réflexions

Le champ d'action du pharmacien d'officine progresse et se dirige de plus en plus vers l'exercice d'une pharmacie clinique. C'est-à-dire d'une discipline d'abord centrée sur le patient, sur les divers facteurs environnementaux et sociaux influençant le comportement de celui-ci vis-à-vis de son traitement médicamenteux. Elle implique que le pharmacien d'officine s'investisse dans la stratégie médicamenteuse pour un patient précis(94).

Dans le cadre du sevrage aux hypnotiques, le pharmacien d'officine peut s'impliquer dans la stratégie thérapeutique avec une prise en charge spécialisée et conjointe avec les médecins généralistes. Pour aller plus loin, des patients communs au pharmacien et au médecin généraliste pourraient être appréhendés afin de démarrer ou de progresser vers un sevrage de leur traitement benzodiazépines hypnotiques ou apparentés(86).

Un domaine important de la pharmacie d'officine est qu'elle prend le relais des soins hospitaliers ou cliniques. À la sortie de la clinique, les patients se rendent à l'officine pour poursuivre leur thérapeutique. Il est alors crucial de prendre le relais sur la prise en charge en leur permettant de reproduire à la maison ce qui a été fait en clinique. Les rechutes sont fréquentes lors de ce passage hôpital-ville ou clinique-ville. Après le succès d'un sevrage hospitalier ou clinique, lorsqu'il retourne à son domicile, le patient peut effectivement se retrouver face à un environnement très différent et susceptible d'entraîner une rechute. De par sa proximité, le pharmacien d'officine peut être un allié à ce stade crucial. En communiquant avec le médecin généraliste, nous pouvons nous impliquer pour garantir le maintien du sevrage via l'identification des problématiques du retour à domicile et l'instauration d'un environnement propice(94).

Enfin d'autres stratégies thérapeutiques sont à explorer dans la prise en charge du sevrage aux hypnotiques. Il est fréquent de constater un biais entre la perception que le patient a de son sommeil et comment se caractérise réellement son sommeil. Les théories comportementales s'avèrent efficaces pour rétablir une bonne perception du sommeil. Les approches comportementales s'appuient sur une meilleure connaissance des règles d'hygiène du sommeil, une dédramatisation de l'insomnie, une explication des facteurs susceptibles dans la vie quotidienne d'améliorer ou de perturber l'endormissement et la qualité des nuits. Les modifications dans la perception subjective du sommeil peuvent s'observer en comparant des données d'un agenda du sommeil et celles d'un actimètre de poignet ou d'un dispositif type Dreem®. L'actimètre de poignet est un dispositif placé sur le poignet, type montre-bracelet, qui évalue des périodes de veille et de repos grâce à un accéléromètre. L'étude des accélérations pendant le sommeil permet de qualifier sommairement les différentes phases de sommeil. Plus élaboré, le dispositif Dreem® est un bandeau qui s'installe sur la tête et qui se connecte à une

application dédiée. Six capteurs d'électroencéphalographie mesurent l'activité cérébrale du cortex pendant le sommeil (les différentes phases de sommeil), un oxymètre de pouls mesure le rythme cardiaque et un accéléromètre analyse les mouvements dans le lit. Le bandeau connecté par bluetooth transmet les données collectées pendant la nuit à l'application. Un diagramme de qualité du sommeil et des statistiques sont alors présentées à l'utilisateur(95). Ces dispositifs sont actuellement sur le marché public mais représentent un investissement financier encore conséquent (en moyenne 60 euros pour l'actimètre de poignet et 400 euros pour le bandeau Dreem®). Si l'application pratique des recommandations est souvent difficile par manque de moyens humains, matériels ou financiers, des séances de formation simples comprenant l'analyse de données individuelles auraient un effet concret sur la qualité objective et subjective du sommeil. Ces séances comportementales pourraient s'intégrer dans les entretiens de BPM à l'officine(96).

Conclusion

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent et ses répercussions sur la santé sont importantes. Les hypnotiques ou somnifères les plus prescrits aujourd'hui sont de la famille des benzodiazépines et apparentés. Malgré leur efficacité, ces molécules ont de nombreux effets secondaires, qu'ils soient à court ou long terme, poussant la recherche à explorer de nouvelles molécules qui seront des meilleurs candidats hypnotiques.

Dans ce travail j'ai étudié les nouvelles opportunités médicamenteuses que représentent les antagonistes des récepteurs aux orexines dans le traitement de l'insomnie. Ces molécules ont démontré leur implication dans la régulation veille/sommeil. Les peptides orexines sont promoteurs de l'éveil, les antagonistes qui bloquent les récepteurs orexines inhibent ce signal et créent des conditions favorables à l'occurrence du sommeil. Leur mécanisme d'action permet une levée d'inhibition quand les molécules ciblant le système gabaergique imposent une sédation. Ces molécules auraient le potentiel d'amorcer le sommeil avec un profil d'effets indésirables plus favorable que celui des benzodiazépines et assimilés notamment en termes de sédation diurne. De plus les recherches initiales suggèrent que les antagonistes des récepteurs à l'orexine améliorent le sommeil lent et le sommeil paradoxal, là où les hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés n'améliorent pas le sommeil paradoxal. Cette caractéristique pourrait permettre à cette nouvelle classe thérapeutique de prendre en charge également plus spécifiquement les insomnies dont le sommeil paradoxal est dysfonctionnel. Cependant le risque de dépendance est aussi à prendre en considération avec la prise de ces nouvelles molécules à long terme. Des données comparatives directes et à long terme concernant la toxicité et/ou le potentiel de dépendance de ces molécules sont nécessaires pour valider leur profil prometteur dans le traitement de l'insomnie. L'antagonisme des récepteurs de l'orexine semble aussi être une voie thérapeutique intéressante pour le traitement d'autres pathologies comme l'anxiété et la toxicomanie.

La dépendance aux hypnotiques de type benzodiazépine ou apparentés est une problématique de santé publique majeure. Aujourd'hui, les conditions de consultations et de délivrance ne favorisent souvent pas un repérage précis de cette dépendance et la mise en place des stratégies les plus adéquates avec des difficultés d'accès à des prises en charge non médicamenteuses efficaces, comme la relaxation ou les thérapies comportementales et cognitives. À l'officine, le pharmacien peut avoir un rôle déterminant dans le repérage et la prise en charge de cette dépendance. J'ai travaillé sur des fiches qui permettent d'aborder la dépendance aux hypnotiques au comptoir, de proposer des solutions pour un sevrage progressif et encadré ainsi

que des conseils pour avoir une meilleure hygiène de vie, faciliter l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil.

Dans la continuité de ce travail, l'étude de la mise en pratique de l'utilisation de ces fiches et conseils à l'officine pourrait être un sujet intéressant. De plus d'autres stratégies seraient à évaluer, comme les théories comportementales avec l'utilisation d'actimètres, qui s'intégrerait au sein d'entretiens pharmaceutiques. Cela s'inscrirait dans la démarche actuelle qui veut rendre l'exercice officinal de plus en plus clinique, centré sur le patient et coordonné avec l'ensemble des professions de santé.

Bibliographie

1. Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil [Internet]. Elsevier Masson; 2019 [cité 19 déc 2020]. 456 p. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/les-troubles-du-sommeil-9782294748929.html>
2. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1973. 12 p.
3. AASM Scoring Manual - American Academy of Sleep Medicine [Internet]. American Academy of Sleep Medicine – Association for Sleep Clinicians and Researchers. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
4. Bridoux A, Monaca C. Sommeil normal et neurobiologie – Normal sleep and neurobiology. *Lett Pharmacol.* janv 2010;24:7.
5. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms.* déc 2006;21(6):482-93.
6. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining « shift work » in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* févr 2011;68(2):154-62.
7. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol.* août 2009;38(4):963-70.
8. Ramkisoensing A, Meijer JH. Synchronization of Biological Clock Neurons by Light and Peripheral Feedback Systems Promotes Circadian Rhythms and Health. *Front Neurol* [Internet]. 5 juin 2015 [cité 6 juin 2021];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456861/>
9. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil.* 1 janv 2009;6(1):12-24.
10. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 1 nov 2019;366(6465):628-31.
11. Bertran F, Harand C, Doidy F, Rauchs G. Rôle du sommeil dans la consolidation des souvenirs. *Rev Neuropsychol.* 2013;Volume 5(4):273-80.
12. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian System, Sleep and Endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 5 févr 2012;349(1):91-104.
13. Asif N, Iqbal R, Nazir CF. Human immune system during sleep. *Am J Clin Exp Immunol.* 20 déc 2017;6(6):92-6.
14. Born J. Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* juin 2010;11 Suppl 1:16-21.
15. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel P-A, Schmidt MH, Rattenborg NC. What Is REM Sleep? *Curr Biol CB.* 6 janv 2020;30(1):R38-49.
16. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep. *Nature.* 14 juill 1983;304(5922):111-4.
17. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine Sommeil.* déc 2007;4(14):5-27.
18. Léger D. Le temps de sommeil en France / Sleep Time in France. :30.
19. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. *Chest.* avr 2015;147(4):1179-92.
20. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* déc 1987;10(4):541-53.
21. Bootzin RR, Nicassio PM. Behavioral Treatments for Insomnia 1 Some of the material

- presented here can also be found in Bootzin (1977). In: Hersen M, Eisler RM, Miller PM, éditeurs. *Progress in Behavior Modification* [Internet]. Elsevier; 1978 [cité 7 juin 2021]. p. 1-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125356060500079>
22. Harvey AG, Sharpley AL, Ree MJ, Stinson K, Clark DM. An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behav Res Ther.* oct 2007;45(10):2491-501.
 23. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KMA, Macphee LM, Taylor LM. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. *Sleep Med Rev.* août 2006;10(4):215-45.
 24. Bollu PC, Kaur H. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep.* Mo Med. 2019;116(1):68-75.
 25. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire J-P, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep.* janv 2009;32(1):55-64.
 26. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *The Lancet.* 24 mars 2012;379(9821):1129-41.
 27. Roberts E, Frankel S. gamma-Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J Biol Chem.* nov 1950;187(1):55-63.
 28. Spiering MJ. The discovery of GABA in the brain. *J Biol Chem.* 7 déc 2018;293(49):19159-60.
 29. Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS. Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. *J Clin Psychiatry.* 2013;74 Suppl 1:3-20.
 30. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacology.* avr 2018;43(5):937-52.
 31. Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep.* nov 2008;31(11):1499-506.
 32. Plante DT, Jensen JE, Winkelman JW. The Role of GABA in Primary Insomnia. *Sleep.* 1 juin 2012;35(6):741-2.
 33. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 2012;37(6):1548-57.
 34. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 20 févr 1998;92(4):573-85.
 35. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 janv 1998;95(1):322-7.
 36. Nishino S. Hypothalamus, hypocretins/orexin, and vigilance control [Internet]. Montagna P, Chokroverty S, éditeurs. Elsevier; 2011 [cité 19 déc 2020]. (*Sleep Disorders Part II*; vol. 99). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520074000060>
 37. Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. *Peptides.* févr 2017;88:55-61.
 38. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie
 39. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub.* mars 2010;22(1):90-3.
 40. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7

- juin 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
41. Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 janv 2018;75(1):e6-12.
 42. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.
 43. Dugovic C, Shelton JE, Aluisio LE, Fraser IC, Jiang X, Sutton SW, et al. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. juill 2009;330(1):142-51.
 44. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An Update on Dual Orexin Receptor Antagonists and Their Potential Role in Insomnia Therapeutics. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 août 2018;14(8):1399-408.
 45. Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, Hoeber P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med*. févr 2007;13(2):150-5.
 46. Black J, Pillar G, Hedner J, Polo O, Berkani O, Mangialaio S, et al. Efficacy and safety of almorexant in adult chronic insomnia: a randomized placebo-controlled trial with an active reference. *Sleep Med*. août 2017;36:86-94.
 47. Midnight Pharma, LLC. Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Active Reference, Parallel-group Polysomnography Study to Assess the Efficacy and Safety of a 16-day Oral Administration of ACT-078573 in Adult Subjects With Chronic Primary Insomnia [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608985); 2016 févr [cité 20 avr 2021]. Report No.: NCT00608985. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608985>
 48. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 10 févr 2011;51:243-66.
 49. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*. 4 déc 2012;79(23):2265-74.
 50. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, Snyder E, Liu K, Snavely DB, et al. Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2016;79(2):136-48.
 51. A Long Term Safety Study of Suvorexant in Participants With Primary Insomnia (MK-4305-009 AM3) - Study Results - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01021813) [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01021813>
 52. Coleman PJ, Gotter AL, Herring WJ, Winrow CJ, Renger JJ. The Discovery of Suvorexant, the First Orexin Receptor Drug for Insomnia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 6 janv 2017;57:509-33.
 53. Herring WJ, Roth T, Krystal AD, Michelson D. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. *J Sleep Res*. avr 2019;28(2):e12782.
 54. Murphy P, Moline M, Mayleben D, Rosenberg R, Zammit G, Pinner K, et al. Lemborexant, A Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) for the Treatment of Insomnia Disorder: Results From a Bayesian, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 nov 2017;13(11):1289-99.
 55. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadha S, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2 déc 2019;2(12):e1918254.
 56. Moline M, Zammit G, Cheng J, Perdomo C, Kumar D, Mayleben D. Comparison of the

effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 16 févr 2021;

57. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 24 avr 2021];43(zsaa123). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa123>
58. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med.* avr 2021;80:333-42.
59. Bettica P, Squassante L, Groeger JA, Gennery B, Winsky-Sommerer R, Dijk D-J. Differential Effects of a Dual Orexin Receptor Antagonist (SB-649868) and Zolpidem on Sleep Initiation and Consolidation, SWS, REM Sleep, and EEG Power Spectra in a Model of Situational Insomnia. *Neuropsychopharmacology.* avr 2012;37(5):1224-33.
60. Bettica P, Squassante L, Zamuner S, Nucci G, Danker-Hopfe H, Ratti E. The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia. *Sleep.* 1 août 2012;35(8):1097-104.
61. GlaxoSmithKline. A Single-centre, Open Label, Single-dose, Four Parallel Cohorts Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of SB-649868 10mg in Healthy Female « Non-childbearing Potential », Healthy Male and in Healthy Elderly Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2015 avr [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT00534872. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00534872>
62. Connor KM, Mahoney E, Jackson S, Hutzelmann J, Zhao X, Jia N, et al. A Phase II Dose-Ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Orexin Receptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in Patients with Primary Insomnia. *Int J Neuropsychopharmacol.* août 2016;19(8).
63. Muehlan C, Boehler M, Brooks S, Zuiker R, van Gerven J, Dingemans J. Clinical pharmacology of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 in elderly subjects: Exploration of pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability following single-dose morning and repeated-dose evening administration. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2020;34(3):326-35.
64. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol.* mars 2020;87(3):347-56.
65. Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, Sebök Kinter D, Mansour Y, Kunz D. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology.* 26 mai 2020;94(21):e2222-32.
66. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT03575104. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575104>
67. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT03545191. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03545191>
68. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Multi-center, Double-blind, Parallel-group, Randomized, Placebo-controlled, Three Doses, 40-week Extension to Studies ID-078A301 and ID-078A302 to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects

- With Insomnia Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT03679884. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679884>
69. Gamble MC, Katsuki F, McCoy JG, Strecker RE, McKenna JT. The dual orexinergic receptor antagonist DORA-22 improves the sleep disruption and memory impairment produced by a rodent insomnia model. *Sleep*. 12 mars 2020;43(3).
70. Iwakawa S, Kanmura Y, Kuwaki T. Orexin Receptor Blockade-Induced Sleep Preserves the Ability to Wake in the Presence of Threat in Mice. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2019 [cité 19 déc 2020];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2018.00327/full>
71. Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active- and Placebo-Controlled Polysomnography Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42847922 in Subjects With Insomnia Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 avr [cité 22 avr 2021]. Report No.: NCT03375203. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375203>
72. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. nov 2020;16(11):1063-78.
73. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
74. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
75. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
76. Han Y, Yuan K, Zheng Y, Lu L. Orexin Receptor Antagonists as Emerging Treatments for Psychiatric Disorders. *Neurosci Bull*. 28 nov 2019;36(4):432-48.
77. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. :60.
78. Bourjal ACS. Les déterminants de la prescription des benzodiazépines: Une étude qualitative réalisée auprès de seize médecins généralistes en Moselle. 2009;157.
79. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. mars 2007;22(3):303-7.
80. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)
81. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodépendance-Addictovigilance/Pharmacodépendance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodépendance-Addictovigilance/Pharmacodépendance-Addictovigilance/(offset)/0)
82. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arrret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire
83. French F. Benzodiazepine and z-drug withdrawal - NICE CKS. :19.
84. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
85. Bélanger L, Belleville G, Morin C. Management of Hypnotic Discontinuation in Chronic Insomnia. *Sleep Med Clin*. 1 déc 2009;4(4):583-92.
86. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Déprescription des agonistes des récepteurs des benzodiazépines. *Can Fam Physician*. mai

2018;64(5):e209-24.

87. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
88. Précis de phytothérapie 2010 [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.abebooks.fr/Pr%C3%A9cis-phytoth%C3%A9rapie-Collectif-Alpen/30694416533/bd>
89. Huiles essentielles - Guide d'utilisation GOEB Philippe et PESONI Didier [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.abebooks.fr/9782953465709/Huiles-essentielles-Guide-dutilisation-GOEB-2953465707/plp>
90. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
91. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/>
92. Bilan Partagé de Médication [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/pharmacie-clinique/bilan-partage-de-medication/bilan-partage-de-medication,3444,4034.html>
93. Accompagnement des patients chroniques [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>
94. Calop J. Exercer la pharmacie autrement. Le Moniteur des pharmacies. 246 p. (Pro-officina).
95. Dreem 2 - La solution à vos problèmes de sommeil. [Internet]. Dreem. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://dreem.com/en/>
96. Gauriau C, Raffray T, Choudat D, Corman B, Léger D. Les troubles du sommeil peuvent être objectivement améliorés chez les seniors par un programme personnalisé d'éducation à la santé. Presse Médicale. déc 2007;36(12):1721-31.

Annexes

Annexe 1. Classification des troubles du sommeil du DSM IV

Troubles primaires	Dyssomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Insomnie Primaire</i> ▪ <i>Hypersomnie Primaire</i> ▪ <i>Narcolepsie</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié à la Respiration</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié au Rythme Circadien</i> ▪ <i>Dyssomnie non spécifiée.</i>
	Parasomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cauchemars</i> ▪ <i>Terreurs Nocturnes</i> ▪ <i>Somnambulisme</i> ▪ <i>Parasomnies non spécifiées</i>
Trouble en rapport avec un autre trouble mental		<i>États dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.</i>
Trouble dû à une affection médicale générale		<i>Hyperthyroïdie, pathologies douloureuses, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.</i>
Trouble induit par une substance psychostimulante		<i>Psycho-stimulants, alcool, hypnotiques, médicaments prescrits, etc.</i>

Annexe 2. Classification des troubles du sommeil de l'ISCD

Insomnies	Insomnie d'ajustement
	Insomnie psycho-physiologique
	Insomnie paradoxale
	Insomnie idiopathique
	Insomnie liée à une pathologie psychiatrique
	Hygiène du sommeil inadéquate
	Insomnie comportementale de l'enfant
	Insomnie due à une drogue ou à une substance
	Insomnie liée à une pathologie physique
	Insomnie non due à une substance ni à un désordre physiologique connu (insomnie non organique)
	Insomnie physiologique non spécifiée
Troubles du sommeil relatifs à la respiration	
Hypersomnies d'origine centrale	
Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens	
Parasomnies	
Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux	
Symptômes isolés, variantes apparemment normales, problèmes non résolus	
Autres troubles du sommeil	

Annexe 3. Classification des troubles du sommeil de la CIM 10

Dyssomnies	Intrinsèques (dépendantes de l'individu)	Primaires	<u>Par défaut</u> : - insomnie idiopathique - insomnie familiale - autres
			<u>Par excès</u> : - narcolepsies - hypersomnies
		Secondaires	Troubles respiratoires du sommeil Mouvements anormaux du sommeil Autres
	Extrinsèques (dépendantes de facteurs externes)		<u>Par défaut</u> : - insomnie psycho-physiologique - mauvaise perception du sommeil - insomnie par défaut d'ajustement - mauvaise hygiène du sommeil - autres
			<u>Par excès</u> : - syndrome de carence de sommeil - autres
			Autres
Circadiennes		<u>Intrinsèques</u> : - retard de phase, avance de phase - irrégularité des cycles éveil/sommeil - autres	
		<u>Extrinsèques</u> : - décalage trans-méridien (jet-lag) - liées au travail posté - autres	
Parasomnies	D'activation (hyperéveil)		Éveils confus, somnambulisme, terreurs nocturnes
	Liées au sommeil paradoxal		Troubles comportementaux, paralysies récurrentes, cauchemars
	Liées aux transitions veille/sommeil		Troubles dissociatifs nocturnes, énurésie, autres
Troubles du sommeil d'origine médico- psychiatrique	Dépendants d'une pathologie causale	Psychiatriques	
		Neurologiques	Épilepsies morphéiques, céphalées liées au sommeil
		Autres troubles liés au sommeil	Reflux gastro-œsophagien, ischémie coronaire, troubles de la déglutition, laryngospasme
Troubles « proposés »	Sans consensus sur leur définition		Gros dormeur, petit dormeur, ronchopathie, somniloquie, etc.

Annexe 4. Agenda du sommeil-éveil

Agenda sommeil – éveil

Nom et prénom du patient : **Nom du médecin :** **Dates :** période du/... au/.....
 Jours Hypnotique (cocher) Qualité du sommeil Qualité de l'éveil Remarques

	19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h	Qualité du sommeil	Qualité de l'éveil	Remarques
Lun																
Mar																
Mer																
Jeu																
Ven																
Sam																
Dim																
Lun																
Mar																
Mer																
Jeu																
Ven																
Sam																
Dim																
Lun																
Mar																
Mer																
Jeu																
Ven																
Sam																
Dim																

Mode d'utilisation

- ↓ Heure d'extinction de la lumière
- /// Périodes de sommeil (griser)
- ┌ Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)
- ↑ Heure du lever

- Fatigue
 - ★ Envie de dormir
 - Sieste involontaire
 - ▒ Sieste volontaire
- Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 8 |
 Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 5 |
 (état dans la journée : en forme ou non)
 Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : | x |

Consignes au patient :

- Remplir l'agenda :
 - chaque matin, en fonction des souvenirs de la nuit (inutile de regarder sa montre pendant la nuit, ce qui perturberait davantage le sommeil ; l'agenda n'est pas un outil de précision) ;
 - chaque soir, pour relater l'état du patient pendant la journée.
- Tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps.

Annexe 5. Index de Sévérité de l'Insomnie ISI

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

Pour chacune des questions, veuillez encercler le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation:

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Annexe 6. Echelle de somnolence d'Epworth

Échelle de Somnolence d'Epworth

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**

- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**

- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

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

Annexe 7. Echelle de fatigue de Pichot

Échelle de fatigue de Pichot

Nom : Prénom : Date de naissance :

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant une note entre 0 et 4 :

(0 = Pas du tout ; 1= Un peu ; 2 = Moyennement ; 3= Beaucoup ; 4 = Extrêmement)

Je manque d'énergie.....	0	1	2	3	4
Tout demande un effort.....	0	1	2	3	4
Je me sens faible à certains endroits du corps.....	0	1	2	3	4
J'ai les bras ou les jambes lourdes	0	1	2	3	4
Je me sens fatigué sans raison.....	0	1	2	3	4
J'ai envie de m'allonger pour me reposer.....	0	1	2	3	4
J'ai du mal à me concentrer	0	1	2	3	4
Je me sens fatigué, lourd et raide	0	1	2	3	4

Votre Score :

Un total > à 22 est en faveur d'une fatigue excessive.

Annexe 8. Critères de dépendance du DSM V

Les 11 critères diagnostics du DSM V de l'American Psychiatric Association sont :

- Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

En présence de 2 à 3 critères on est face à une dépendance faible, en présence de 4 à 5 critères à une dépendance modérée, enfin en présence de 6 critères ou plus à une dépendance sévère.

Annexe 9. Critères de dépendance du CIM 10

Les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique internationale des maladies de l'OMS (CIM 10) sont :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives

Pour faire le diagnostic d'une dépendance au moins 3 des critères précédents doivent avoir été présents en même temps, au cours de la dernière année.

Annexe 10. Questionnaire ECAB ou échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

Échelle ECAB

**Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
(attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)**

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

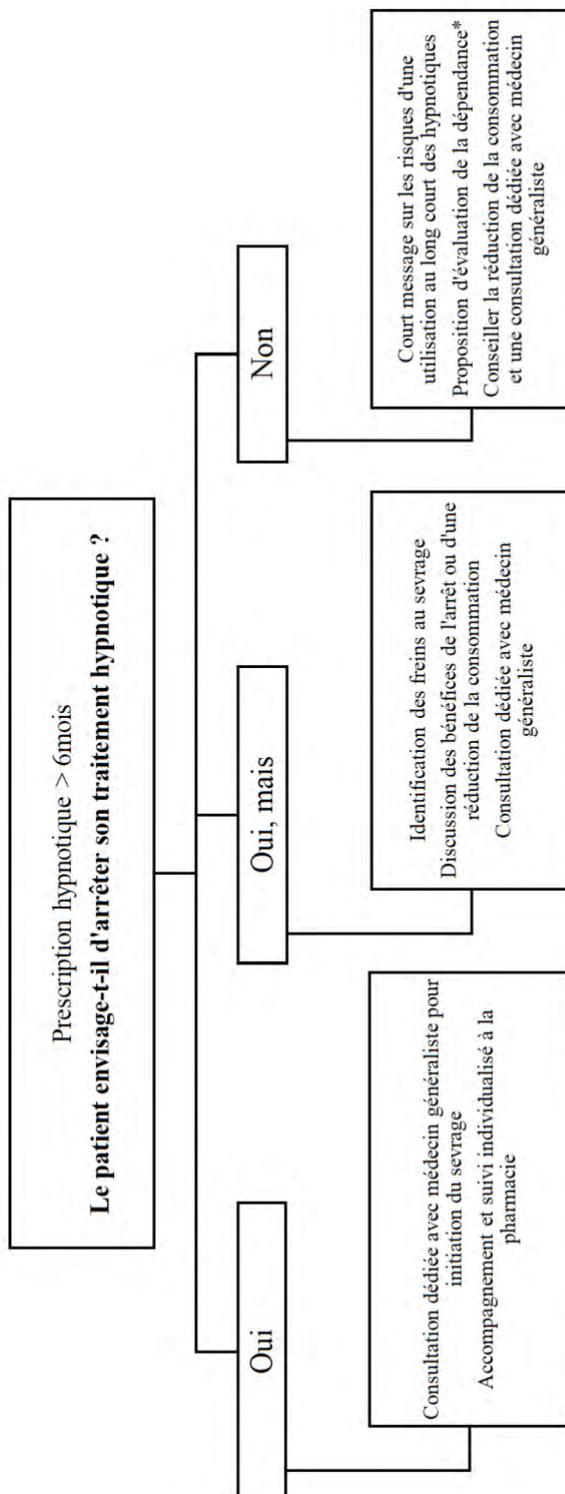
Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

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

ARBRE DÉCISIONNEL DE L'ACCOMPAGNEMENT VERS LE SEVRAGE DES HYPNOTIQUES À L'OFFICINE



*évaluation de la dépendance avec l'échelle ECAB

Cet arbre décisionnel n'est pas exhaustif mais offre au pharmacien d'officine une première approche au comptoir pour guider le patient vers un changement de sa consommation.
Il est librement inspiré des recommandations de la Haute Autorité de Santé et des guides pratiques anglo-saxons dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

Annexe 12. Fiche de suivi de sevrage aux hypnotiques

FICHE DE SUIVI DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES

Renseignements généraux

Nom :
 Prénom :
 Date de naissance :
 Adresse :
 Téléphone :

Renseignements sur le traitement

Nom de l'hypnotique :
 Posologie initiale :
 Date de début de la période d'arrêt du médicament :
 Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Table d'arrêt

	Date	J1 (jour de la semaine) <i>(nombre de comprimés à prendre)</i>	J2	J3	J4	J5	J6	J7
1 ^{ère} semaine								
2 ^{ème} semaine								
3 ^{ème} semaine								
4 ^{ème} semaine								
5 ^{ème} semaine								
6 ^{ème} semaine								
7 ^{ème} semaine								
8 ^{ème} semaine								
9 ^{ème} semaine								
10 ^{ème} semaine								
11 ^{ème} semaine								
12 ^{ème} semaine								
13 ^{ème} semaine								
14 ^{ème} semaine								
15 ^{ème} semaine								
16 ^{ème} semaine								
17 ^{ème} semaine								
18 ^{ème} semaine								
19 ^{ème} semaine								
20 ^{ème} semaine								
21 ^{ème} semaine								
22 ^{ème} semaine								
23 ^{ème} semaine								
24 ^{ème} semaine								

Données de suivi du protocole

Date	Spécialité et dosage	Remarque / Observations* <small>(*noter tout signe inhabituel pendant la période de réduction de dose, signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre évènement)</small>	Date de la prochaine consultation

Médecin traitant Nom : Adresse : Téléphone : Cachet :
--

Pharmacien Nom : Adresse : Téléphone : Cachet :
--

Annexe 13. Fiche de suivi de sevrage aux hypnotiques – exemples : Noctamide®

FICHE DE SUIVI DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES (exemples **Noctamide**)

Renseignements généraux

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Adresse :
Téléphone :

Renseignements sur le traitement

Nom de l'hypnotique : **Noctamide 1mg**
Posologie initiale : **2mg/jour**
Date de début de la période d'arrêt du médicament :
Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament : **6 mois**

Table d'arrêt

	Date	J1 (lundi)	J2 (mardi)	J3 (mercredi)	J4 (jeudi)	J5 (vendredi)	J6 (samedi)	J7 (dimanche)
1 ^{ère} semaine		2	1 ^{1/2}	2	1 ^{1/2}	2	1 ^{1/2}	2
2 ^{ème} semaine		1 ^{1/2}	2	1 ^{1/2}	2	1 ^{1/2}	2	1 ^{1/2}
3 ^{ème} semaine		1 ^{1/2}	1					
4 ^{ème} semaine		1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1
5 ^{ème} semaine		1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1	1
6 ^{ème} semaine		1	1	1	1 ^{1/2}	1	1	1
7 ^{ème} semaine		½	1	1	½	1/2	1	1
8 ^{ème} semaine		½	1	1	½	1	1	½
9 ^{ème} semaine		1	½	1	½	1	½	½
10 ^{ème} semaine		1	½	½	1	½	½	½
11 ^{ème} semaine		½	½	½	½	½	1	½
12 ^{ème} semaine		½	½	½	½	½	½	½
13 ^{ème} semaine		½	½	½	0	½	½	½
14 ^{ème} semaine		½	½	0	½	½	½	½
15 ^{ème} semaine		½	0	½	0	½	½	½
16 ^{ème} semaine		½	½	0	½	0	½	½
17 ^{ème} semaine		½	0	½	0	½	0	½
18 ^{ème} semaine		0	½	0	½	0	½	0
19 ^{ème} semaine		½	0	½	0	0	½	0
20 ^{ème} semaine		½	0	0	½	0	0	½
21 ^{ème} semaine		½	0	0	0	½	0	0
22 ^{ème} semaine		0	½	0	0	0	½	0
23 ^{ème} semaine		0	0	0	½	0	0	0
24 ^{ème} semaine		0	0	0	0	0	0	0

Données de suivi du protocole

Date	Spécialité et dosage	Remarque / Observations* (*noter tout signe inhabituel pendant la période de réduction de dose, signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre évènement)	Date de la prochaine consultation

<p>Médecin traitant Nom : Adresse : Téléphone : Cachet :</p>

<p>Pharmacien Nom : Adresse : Téléphone : Cachet :</p>

Annexe 14. Fiche de suivi de sevrage aux hypnotiques – exemples : Zopiclone

FICHE DE SUIVI DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES (exemples **Zopiclone**)

Renseignements généraux

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Adresse :
Téléphone :

Renseignements sur le traitement

Nom de l'hypnotique : **Zopiclone 3,75mg**
Posologie initiale : **7,5mg/jour**
Date de début de la période d'arrêt du médicament :
Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament : **6 mois**

Table d'arrêt

	Date	J1 (lundi)	J2 (mardi)	J3 (mercredi)	J4 (jeudi)	J5 (vendredi)	J6 (samedi)	J7 (dimanche)
1 ^{ère} semaine		2	2	1	2	2	2	2
2 ^{ème} semaine		2	1	2	2	1	2	2
3 ^{ème} semaine		1	2	2	1	2	1	2
4 ^{ème} semaine		2	1	2	1	2	1	2
5 ^{ème} semaine		1	2	1	2	1	2	1
6 ^{ème} semaine		1	1	2	1	2	1	2
7 ^{ème} semaine		1	2	1	1	1	2	1
8 ^{ème} semaine		1	1	1	2	1	1	2
9 ^{ème} semaine		1	1	1	2	1	1	1
10 ^{ème} semaine		1	2	1	1	1	1	1
11 ^{ème} semaine		1	1	1	1	1	1	1
12 ^{ème} semaine		1	1	0	1	1	1	1
13 ^{ème} semaine		1	1	1	1	0	1	1
14 ^{ème} semaine		1	0	1	1	0	1	1
15 ^{ème} semaine		0	1	1	1	1	0	1
16 ^{ème} semaine		1	0	0	1	0	1	1
17 ^{ème} semaine		1	1	0	1	0	0	1
18 ^{ème} semaine		0	1	0	1	0	1	0
19 ^{ème} semaine		0	1	0	0	1	0	1
20 ^{ème} semaine		0	1	0	0	1	0	0
21 ^{ème} semaine		1	0	0	1	0	0	0
22 ^{ème} semaine		0	0	0	1	0	0	0
23 ^{ème} semaine		1	0	0	0	0	0	0
24 ^{ème} semaine		0	0	0	0	0	0	0

Données de suivi du protocole

Date	Spécialité et dosage	Remarque / Observations* (*noter tout signe inhabituel pendant la période de réduction de dose, signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement)	Date de la prochaine consultation

Médecin traitant

Nom :
Adresse :
Téléphone :
Cachet :

Pharmacien

Nom :
Adresse :
Téléphone :
Cachet :

Annexe 15. Fiche de suivi de sevrage aux hypnotiques – exemples : Zolpidem ou Mogadon® ou Havlane®

FICHE DE SUIVI DU SEVRAGE AUX HYPNOTIQUES (exemple Zolpidem ou Mogadon ou Havlane)

Renseignements généraux

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Adresse :
Téléphone :

Renseignements sur le traitement

Nom de l'hypnotique : **Zolpidem 10mg** ou **Mogadon 5mg** ou **Havlane 1mg**
Posologie initiale : **10mg/jour** ou **5mg/jour** ou **1mg/jour**
Date de début de la période d'arrêt du médicament :
Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament : **6 mois**

Table d'arrêt

	Date	J1 (lundi)	J2 (mardi)	J3 (mercredi)	J4 (jeudi)	J5 (vendredi)	J6 (samedi)	J7 (dimanche)
1 ^{ère} semaine		1	1	1	½	1	1	1
2 ^{ème} semaine		1	1	½	1	½	1	1
3 ^{ème} semaine		½	1	½	1	1	½	1
4 ^{ème} semaine		½	1	½	1	½	1	½
5 ^{ème} semaine		½	1	½	1	½	1	½
6 ^{ème} semaine		½	½	1	½	1	½	½
7 ^{ème} semaine		1	½	½	1	½	½	½
8 ^{ème} semaine		½	½	½	1	½	½	½
9 ^{ème} semaine		½	½	½	½	½	½	½
10 ^{ème} semaine		½	½	½	½	½	½	½
11 ^{ème} semaine		½	½	½	½	½	0	½
12 ^{ème} semaine		½	0	½	½	½	½	½
13 ^{ème} semaine		½	0	½	½	½	0	½
14 ^{ème} semaine		½	½	0	½	0	½	½
15 ^{ème} semaine		0	½	½	0	½	0	½
16 ^{ème} semaine		½	0	½	0	½	0	½
17 ^{ème} semaine		0	½	0	½	0	½	0
18 ^{ème} semaine		½	0	½	0	½	0	0
19 ^{ème} semaine		½	0	0	0	½	0	0
20 ^{ème} semaine		0	0	½	0	0	½	0
21 ^{ème} semaine		0	½	0	0	0	0	0
22 ^{ème} semaine		0	0	0	0	½	0	0
23 ^{ème} semaine		0	0	0	½	0	0	0
24 ^{ème} semaine		0	0	0	0	0	0	0

Données de suivi du protocole

Date	Spécialité et dosage	Remarque / Observations* (*noter tout signe inhabituel pendant la période de réduction de dose, signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre évènement)	Date de la prochaine consultation

Médecin traitant
Nom :
Adresse :
Téléphone :
Cachet :

Pharmacien
Nom :
Adresse :
Téléphone :
Cachet :

Annexe 16. Fiche conseil « Guide pour un bon sommeil »

Le guide pour un bon sommeil !

Pendant la soirée :

- Mettre sa journée « au repos ». Réfléchir à son déroulement et se concentrer sur les différents éléments de la journée. (Prendre des notes dans un carnet peut être utile.)
- Ne pas pratiquer d'exercices physiques intenses mais les privilégier plus tôt dans la journée.
- Décompresser et ne pas faire quelque chose de mentalement éprouvant dans l'heure précédant le coucher
- Ne pas dormir ou somnoler sur une chaise. « Garder son sommeil » pour le moment du coucher.
- Ne pas boire de café ou de thé et manger un repas léger pour le dîner. Ne pas boire d'alcool pour aider à s'endormir (le plus souvent l'alcool nuit à l'endormissement).
- S'assurer que la chambre et le lit sont confortables et que la température de la pièce ne soit pas trop froide ou trop chaude (en moyenne 17-18°C°)

Au moment du coucher :

- Aller au lit quand vous êtes assez « fatigués pour dormir » et pas avant
- Ne pas lire ou regarder d'écrans au lit.
- Mettre un réveil à la même heure tous les jours, 7 jours sur 7.
- Eteindre la lumière dès que vous vous installez au lit
- Se relaxer et se dire que « le sommeil viendra quand il sera prêt ».
- Apprécier le moment de relaxation avant de vous endormir.
- Ne pas essayer à tout prix de s'endormir. Le sommeil n'est pas quelque chose que l'on peut délibérément provoquer. En essayant de le provoquer à tout prix, vous risquez au contraire vous réveiller !

Si vous avez des problèmes de sommeil :

- Se rappeler que les problèmes de sommeil sont communs et répandus et ne sont pas aussi nocifs qu'ils vous paraissent. Il faut essayer de ne pas s'énerver ou se frustrer.
- Si vous êtes éveillés au lit pendant plus de 20 minutes alors se lever et aller dans une autre pièce.
- Faire quelque chose de relaxant pendant un petit moment et ne pas s'inquiéter du lendemain. La plupart des gens arrivent très bien à composer avec leur journée même après une nuit sans sommeil. Revenir au lit qu'au moment de se sentir à nouveau assez « fatigué pour dormir ».
- Un bon « rituel de sommeil » peut prendre quelques semaines à établir et réussir mais soyez confiant au bout du compte vous y arriverez !

Si vous avez des problèmes d'anxiété au moment du coucher :

- Accepter que l'anxiété puisse être normale et même utile. Certaines personnes sont plus anxieuses que d'autres mais tout le monde y est sujet.
- Ecrire ce qui vous crée de l'angoisse. Classer vos angoisses en fonction de leur importance.
- Etablir un plan d'action pour chacune d'entre elles.
- Partager ces soucis avec son entourage proche ou un professionnel de santé proche qui peut vous donner de précieux conseils.
- Faire une activité stimulante et appréciée (lecture, jeux de société, activité physique...) dans la journée.
- Pratiquer des moments de relaxation (méditation, écouter de la musique...) dans la soirée.
- Accepter de se questionner et essayer de s'imaginer dans une situation agréable au moment du coucher.

RÉSUMÉ

Le trouble du sommeil le plus fréquent est l'insomnie. Pour la prise en charge des insomnies, les benzodiazépines et apparentés sont les hypnotiques les plus prescrits aujourd'hui en France. Malgré leur efficacité, ces molécules ont de nombreux effets secondaires : sédation diurne, troubles cognitifs et mnésiques et dépendance. Les antagonistes des récepteurs aux orexines représentent une opportunité d'alternative à la famille des benzodiazépines et apparentés. Ces molécules ont démontré leur implication dans la régulation veille/sommeil. Les peptides orexines sont promoteurs de l'éveil, les antagonistes qui bloquent les récepteurs orexines inhibent ce signal et créent des conditions favorables à l'occurrence du sommeil. Ces molécules auraient le potentiel d'amorcer le sommeil avec un profil d'effets indésirables plus favorable que celui des benzodiazépines et assimilés notamment en termes de sédation diurne. Cependant plus d'études comparatives directes et à long terme sur la toxicité et le potentiel de dépendance sont nécessaires. L'antagonisme des récepteurs de l'orexine semble aussi être une voie thérapeutique intéressante pour le traitement d'autres pathologies comme l'anxiété et la toxicomanie.

La dépendance aux hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés est une problématique de santé publique majeure. Aujourd'hui, les conditions de consultations et de délivrance ne favorisent souvent pas un repérage précis de cette dépendance et la mise en place des stratégies les plus adéquates pour la prendre en charge. Le pharmacien d'officine peut offrir à ses patients des soins pharmaceutiques et un accompagnement vers l'arrêt des hypnotiques.

ABSTRACT

The most frequent sleep disorder is insomnia. To treat insomnia, benzodiazepines and Z-drugs are the sleep drugs that are the most prescribe nowadays in France. Despite their efficacy, these drugs have many side effects: daytime somnolence, cognitive and memory impairments and addiction. Orexins receptors antagonists represent an alternative opportunity to benzodiazepines and Z-drugs. These molecules have demonstrated that they are involved in sleep/wake regulation. Orexins peptides are promoting wake, antagonists blocking orexins receptors suppress that signal and establish suitable conditions for sleep occurrence. These drugs may have the ability to promote sleep with a better safety profile than benzodiazepines and Z-drugs particularly in terms of daytime sleepiness. However, more comparative and long term studies on toxicity and dependency-inducing potential are necessary. The orexins receptors antagonism also seems to be an interesting option for the treatment of others pathologies such as anxiety disorders and drug abuse.

Benzodiazepines and Z-drugs addiction, is a serious health care issue. Nowadays, medical consultations and drug delivery do not often support the characterization of drug abuse and the establishment of appropriate strategies to treat it. Pharmacists can provide pharmaceutical care to patients and support towards sleep drugs discontinuation.

DISCIPLINE : PHARMACOLOGIE

MOTS-CLÉS : sommeil ; insomnie ; antagonistes des récepteurs aux orexines ; benzodiazépines et apparentés ; dépendance aux hypnotiques ; sevrage aux hypnotiques ; soins pharmaceutiques

Directeur de thèse : Dr SAINTE-MARIE Yannis