



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

LA PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 07 Juin 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jérôme TOMBA**

né le 06 mars 1989 à Amnéville (57)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	M. Gabriel TROCKLE,	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	M. Jean-Luc SCHAFF,	Médecin neurologue, Praticien hospitalier en neurologie au CHU de Nancy
	M. Jacques MENOUX,	Pharmacien d'officine

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

LA PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 07 Juin 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jérôme TOMBA**

né le 06 mars 1989 à Amnéville (57)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	M. Gabriel TROCKLE,	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	M. Jean-Luc SCHAFF,	Médecin neurologue, Praticien hospitalier en neurologie au CHU de Nancy
	M. Jacques MENOUX,	Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
-----------------	----	---------------------

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

*Monsieur Gabriel TROCKLE,
Maître de Conférences de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,
Pour vos conseils, votre disponibilité et votre sympathie tout au long de ce travail,
Pour vos enseignements au cours de notre formation universitaire,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive
reconnaissance.*

A mon président de jury,

*Monsieur Stéphane GIBAUD,
Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la faculté de pharmacie de Nancy.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse,
Pour vos enseignements durant notre cursus universitaire,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

A mes juges,

*Monsieur Jean-Luc SCHAFF,
Médecin neurologue, Praticien hospitalier en neurologie au CHU de Nancy.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse,
Pour avoir relu ce travail avec attention,
Pour vos conseils avisés,
Veuillez croire en mon profond respect et en ma sincère gratitude.*

*Monsieur Jacques MENOUX,
Docteur en pharmacie.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir accueilli dans votre officine durant toutes ces années,
Pour m'avoir transmis votre savoir durant les stages réalisés et pour vos conseils,
Pour votre écoute et votre sympathie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Soyez assuré de ma reconnaissance.*

A mes parents,

*Pour m'avoir toujours soutenu et encouragé,
Pour m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui,
Merci d'avoir tant cru en moi et de m'avoir toujours poussé à me dépasser,
Pour tout le bonheur que vous m'apportez,
Je vous dédie cette thèse.*

A ma sœur Séverine,

*Pour ta présence, ton soutien et notre complicité,
Pour tous ces bons moments passés ensemble,
Pour t'exprimer mon affection.*

A ma grand-mère,

*Pour m'avoir toujours encouragé et pour ta présence,
Pour les bon plats que tu m'as préparés.*

En mémoire de mes grands-parents disparus,

A mon oncle Pascal,

*Pour ton soutien et ta présence à mes côtés depuis toujours,
Pour tous ces bons moments passés ensemble.*

A ma tante Laurence,

Pour ta présence et ton soutien.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Croix de Lorraine à Moyeuvre-Grande,

*Pour m'avoir transmis votre savoir,
Pour votre sympathie et votre bonne humeur,
Pour ces chaleureux moments passés durant ces années en votre compagnie,
Je vous en suis particulièrement reconnaissant.*

A toute l'équipe de la pharmacie Martini de Joeuf,

*Pour votre accueil et votre gentillesse,
Ce fut un réel plaisir de débiter dans ma vie professionnelle à vos côtés.*

A toute l'équipe de la pharmacie de l'hôpital d'Hayange,

Pour votre accueil et votre bonne humeur.

A mes amis de la Faculté,

Anne-Laure, Arnaud, Benjamin, Christelle, David, Delphine, Jérôme, Marceau, Thibault

*Pour ces merveilleux moments passés à vos côtés durant ces années sur les bancs de la
faculté,
Pour les soirées inoubliables passées ensemble.*

A mes amis,

*En particulier, Annick, Anthony, Christophe, Cindy, les deux Florian, Isabelle, Johan,
Sébastien.*

*Pour leur amitié sincère,
Pour tous ces moments de bonheur partagés.*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ANNEXES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
 INTRODUCTION	 10
PARTIE 1 : L'INSOMNIE, TROUBLE DU SOMMEIL LE PLUS FREQUENT...	12
1. Le sommeil normal	13
1.1. Définition.....	13
1.2. Architecture du sommeil	13
<i>1.2.1. L'enregistrement des états de veille et sommeil.....</i>	<i>13</i>
<i>1.2.2. Hiérarchie des états de vigilance</i>	<i>14</i>
<i>1.2.3. Les stades de veille et de sommeil</i>	<i>15</i>
1.2.3.1. La veille	15
1.2.3.2. Le sommeil lent.....	16
1.2.3.3. Le sommeil paradoxal	19
<i>1.2.4. L'organisation du sommeil.....</i>	<i>20</i>
1.3. Les fonctions du sommeil.....	21
1.4. La régulation des états de veille et de sommeil	24
1.5. Neurobiologie du sommeil	27
2. L'insomnie	31
2.1. Définition.....	31
2.2. Épidémiologie de l'insomnie.....	32
2.3. La classification des insomnies	32
<i>2.3.1. Les insomnies d'ajustement.....</i>	<i>33</i>
<i>2.3.2. Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate.....</i>	<i>33</i>
<i>2.3.3. Les insomnies psychophysiologiques.....</i>	<i>33</i>
<i>2.3.4. Les insomnies paradoxales ou par mauvaise perception du sommeil.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3.5. Les insomnies idiopathiques.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3.6. Les insomnies liées à une pathologie mentale.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3.7. Les insomnies liées à une pathologie physique</i>	<i>35</i>
<i>2.3.8. Les insomnies liées à un médicament ou une substance perturbant le sommeil ...</i>	<i>35</i>

2.4. Diagnostic de l'insomnie	36
2.4.1. Questionnaires sur le sommeil	36
2.4.2. L'agenda du sommeil.....	37
2.4.3. L'actimétrie	38
2.4.4. La polysomnographie	39
2.5. Les conséquences de l'insomnie	40

PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE L'INSOMNIE

.....	41
1. Les traitements classiques	42
1.1. Les barbituriques	43
1.2. Les benzodiazépines hypnotiques	43
1.3. Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines	45
1.4. Les antihistaminiques	46
1.5. Les antidépresseurs.....	47
1.6. Les neuroleptiques.....	47
1.7. La problématique des hypnotiques	49
1.7.1. Les français sont de grands consommateurs d'hypnotiques	49
1.7.2. Les risques liés à l'usage chronique des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines.....	49
1.7.3. Les risques liés aux interactions.....	50
1.7.4. Les risques dans certaines situations	50
2. Les nouvelles générations d'hypnotiques	52
2.1. Les molécules apparentées aux benzodiazépines non commercialisées en France	52
2.2. Les molécules ayant à la base d'autres indications que le traitement de l'insomnie	54
2.3. Les molécules agissant sur les récepteurs de la mélatonine	58
2.4. Les molécules antagonistes de l'orexine	62
2.4.1. La découverte du système hypocrétinergique.....	62
2.4.2. Le système hypocrétinergique	63
2.4.3. Les fonctions du système hypocrétinergique	65
2.4.4. Le système hypocrétinergique : une cible potentielle.....	68
2.4.5. Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs)	69
2.4.6. Les effets secondaires potentiels.....	76

**PARTIE 3 : ENQUETE OFFICINALE SUR LA PRISE EN CHARGE DE
L'INSOMNIE: CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE.....79**

1. Présentation de l'enquête	80
2. Matériel et méthode	80
3. Résultats.....	83
3.1. Age et sexe de l'échantillon	83
3.2. Mode de vie des patients interrogés	84
3.3. La cause de la consultation médicale	85
3.4. La prescription de l'hypnotique.....	86
3.5. Les pathologies associées	89
4. Discussion	89
4.1. Méthode de recueil des données.....	89
4.2. Profil des patients	89
4.3. La prise en charge de l'insomnie.....	91

**PARTIE 4 : LE CONSEIL A L'OFFICINE : DES ALTERNATIVES A
L'UTILISATION DES HYPNOTIQUES.....94**

1. Les règles d'hygiène du sommeil	95
2. Le conseil allopathique	97
3. Le conseil homéopathique dans l'insomnie	97
4. Le conseil en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie.....	99
4.1. Les principales plantes utilisées dans l'insomnie.....	100
4.1.1. <i>Les plantes majeures</i>	100
4.1.2. <i>Les plantes complémentaires</i>	103
4.2. Les différentes façons d'utiliser les plantes en phytothérapie.....	103
4.3. Quelques spécialités en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie	104
5. L'aromathérapie : une alternative pour le traitement de l'insomnie	105
6. Les oligoéléments et l'insomnie	106
7. Conseils dans la dispensation de traitements prescrits	106
8. Les autres méthodes thérapeutiques	107
8.1. La luminothérapie.....	107
8.2. La médecine chinoise	108
8.3. Les techniques de relaxation	108
9. Les questions à poser au comptoir	109

CONCLUSION	111
ANNEXES	113
BIBLIOGRAPHIE.....	119

LISTE DES FIGURES:

Figure n°1 : Tracé de veille active [4]	16
Figure n°2 : Tracé de stade 1 [4]	17
Figure n°3 : Tracé de stade 2 avec spindles [4]	17
Figure n°4 : Tracé de stade 2 avec complexes K [4]	18
Figure n°5 : Tracé de stade 3 [4]	18
Figure n°6 : Tracé de stade 4 [4]	19
Figure n°7 : Tracé de stade paradoxal [4]	19
Figure n°8 : Hypnogramme [9]	20
Figure n°9 : Production de mélatonine [13]	25
Figure n°10 : Modèle d'autorégulation du sommeil [5]	26
Figure n°11 : Systèmes de neurones intervenant dans la régulation des états de vigilance [16]	28
Figure n°12 : La bascule éveil-sommeil [2]	29
Figure n°13 : Schéma du récepteur GABA-A [28]	44
Figure n°14 : Schéma du complexe GABA-A [27]	46
Figure n°15 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de mélatonine [50]	58
Figure n°16 : Les hypocrélines cérébrales et leurs récepteurs [63]	64
Figure n°17 : Projections des neurones à hypocréline et expression des récepteurs de l'hypocréline dans le cerveau de rat [63]	64
Figure n°18 : Caractéristiques d'un hypnogramme chez une souris transgénique dépourvue du gène codant pour le précurseur de l'orexine [67]	66
Figure n°19 : Les hypocrélines et la stabilisation du cycle veille-sommeil [64]	67
Figure n°20 : Molécule almorexant (ACT-078573) [76]	69
Figure n°21 : Almorexant diminue la vigilance de façon dose-dépendante chez les rats [69]	70
Figure n°22 : Almorexant agit de façon dose-dépendante sur les caractéristiques du sommeil chez les rats [69]	71
Figure n°23 : Almorexant diminue la vigilance chez des sujets humains [69]	72

Figure n°24 : Réduction de façon dose-dépendante de la latence d'entrée en stade 2 après administration d'almorexant chez des sujets humains [69]	72
Figure n° 25 : Molécule suvorexant (MK-4305) [76]	73
Figure n° 26 : Consommation d'hypnotiques en fonction du sexe et de l'âge	83
Figure n° 27 : Temps qu'une personne passe dans son lit en 24h	84
Figure n° 28 : Evènement ayant entraîné une insomnie	85
Figure n° 29 : Type de plaintes du sommeil en fonction des personnes	86
Figure n° 30 : Répartition de la prescription des hypnotiques dans l'échantillon.....	87
Figure n° 31 : Valériane, <i>Valeriana officinalis</i> , <i>Valerianaceae</i> [94]	100
Figure n° 32 : Passiflore, <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Passifloraceae</i> [94].....	101
Figure n° 33 : Aubépine, <i>Crataegus oxycantha</i> , <i>Rosaceae</i> [94]	101
Figure n° 34 : Eschscholtzia, <i>Eschscholtzia californica</i> , <i>Papaveraceae</i> [94]	102
Figure n° 35 : Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , <i>Cannabaceae</i> [94]	102

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Principaux hypnotiques [32].....	48
Tableau 2 : Caractéristiques de l'architecture du sommeil après l'administration orale de l'almorexant à des rats [69]	71
Tableau 3 : Effets indésirables des hypnotiques classiques et les effets potentiels des antagonistes de l'orexine [76]	78
Tableau 4 : Mode de vie du patient sous hypnotique	84
Tableau 5 : Qualité du sommeil sous hypnotique	88
Tableau 6 : Médicaments psychotropes et antalgiques associés à l'hypnotique	88

LISTE DES ANNEXES:

Annexe 1 : Echelle de somnolence d'Epworth [9].....	114
Annexe 2 : Agenda du sommeil [23]	115
Annexe 3 : Fiche conseil : Les règles d'hygiène du sommeil [2] [7]	116
Annexe 4 : Liste non exhaustive de spécialités homéopathiques dans le traitement des troubles du sommeil [90] [91].....	117
Annexe 5 : Liste non exhaustive de spécialités phytothérapeutiques contre les troubles du sommeil	118

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATP : adénosine triphosphate
BZD : benzodiazépine
EEG : Electroencéphalogramme
EMG : Electromyogramme
EOG : Electro-oculogramme
FDA : Food and Drug Administration
GABA : acide gamma-aminobutyrique
HAS : Haute Autorité de Santé
HCRT1 ou OX1 : récepteur de l'hypocrétine de type 1
HCRT2 ou OX2 : récepteur de l'hypocrétine de type 2
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS : Institut de veille sanitaire
LDT : tegmentum latéro-dorsal
NSC : noyau suprachiasmatique
PPT : tegmentum pédonculopontin
SAS : syndrome d'apnées du sommeil
SJSR : syndrome des jambes sans repos
SL : sommeil lent
SLP : sommeil lent profond
SP : sommeil paradoxal
VLPO : ventrolatéral préoptique

INTRODUCTION

Nous passons le tiers de notre vie à dormir. Un temps aussi long doit correspondre à des fonctions singulièrement importantes qui commencent tout juste à être connues.

Le sommeil est une activité biologique essentielle : nous y puisons notre énergie qui nous permet d'être au mieux de notre forme et en pleine possession de nos moyens.

Cependant, le mal moderne des pays industrialisés est le manque de sommeil. En moyenne, nous dormons 1 heure 30 de moins qu'il y a cinquante ans. Nous savons maintenant que le manque répété de sommeil peut avoir des conséquences néfastes sur la santé !

Face à la plainte de mauvais sommeil, nous voyons trop de patients piégés, dépendants d'un médicament psychotrope, alors que d'autres moyens, médicamenteux ou non, auraient vraisemblablement pu être utilisés avec succès.

Les Français sont de gros consommateurs d'hypnotiques : plus de 50 millions de boîtes par an. En 2009, selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la France est le deuxième pays consommateur d'hypnotiques derrière la Suède. D'autant plus que près de 52% des personnes traitées sont exposées plus de 2 ans à ce médicament, ce qui va à l'encontre des recommandations [1]. En effet la prise prolongée d'hypnotiques n'est pas sans danger et peut entraîner des troubles de la mémoire, augmenter le risque d'accidents de la route ...

Ainsi, nous nous proposons de montrer comment le pharmacien d'officine peut prendre en charge l'insomnie en proposant des alternatives à l'utilisation des hypnotiques.

Dans ce travail, nous présenterons tout d'abord le sommeil puis nous définirons l'insomnie.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les hypnotiques disponibles sur le marché, et en particulier les nouvelles générations.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de réaliser une enquête officinale afin d'évaluer la consommation médicamenteuse des hypnotiques pour montrer que ceux-ci sont largement prescrits, pas toujours selon les recommandations et dans une situation où il est nécessaire de faire des économies pour la sécurité sociale.

Enfin, nous nous intéresserons à l'arsenal thérapeutique essentiellement à base de phytothérapie et d'homéopathie que nous avons à notre disposition dans le cadre d'un conseil officinal. En effet il apparaît important de ne pas exposer les patients aux effets indésirables

des hypnotiques et d'éviter l'installation d'une dépendance liée aux hypnotiques due à une utilisation inappropriée. De plus les résultats de l'enquête permettront de proposer des conseils aux patients sous forme de supports éducatifs qui leur permettront d'avoir une meilleure hygiène de vie, de faciliter l'endormissement et d'améliorer la qualité du sommeil.

**1ère PARTIE :
L'INSOMNIE, TROUBLE DU SOMMEIL LE
PLUS FREQUENT**

1. Le sommeil normal

1. 1. Définition

Depuis l'aube de l'humanité, le sommeil est considéré comme un état mystérieux, qui s'apparente à la mort, le dormeur étant immobile, apparemment inactif. Dans la mythologie grecque, la déesse de la Nuit, Nyx, est la mère de nombreuses divinités, dont Morphée, le dieu des Songes, et deux frères jumeaux : Hypnos, le dieu du Sommeil, et Thanatos, le dieu de la mort. Pour les grecs, les notions de mort et de sommeil étaient donc très proches [2].

Le terme sommeil naît, au début du XIIe siècle, des formes *summeil* et *someil*, toutes deux issues du bas latin *somniculus* signifiant « sommeil léger, de courte durée », lui-même dérivé du latin classique *somnus* (sommeil), qui désignait aussi la nuit en poésie.

Le sommeil est un état physiologique de suspension relative, immédiatement réversible, des relations sensitivo-sensorielles avec l'environnement. C'est une inconscience partielle à laquelle on peut mettre fin par une stimulation [3].

Comment se déroule une nuit de sommeil ?

1. 2. Architecture du sommeil

1. 2. 1. L'enregistrement des états de veille et de sommeil

L'état de veille alterne régulièrement avec l'état de sommeil. L'homme éveillé entretient avec son environnement des rapports sensoriels qui sont partiellement suspendus pendant le sommeil. Nos connaissances sur les états de veille et sommeil ont d'abord été fondées sur l'observation de l'homme éveillé et endormi. A partir de 1937, le recours à l'électroencéphalographie complète les données de l'observation en distinguant cinq états de veille et de sommeil, de la veille au sommeil profond. En 1953 Aserinsky et Kleitman individualisent le stade paradoxal grâce à l'observation de mouvements oculaires. Une nouvelle classification est fondée sur trois paramètres, l'activité électroencéphalographique (EEG), l'activité oculaire (EOG) et l'activité musculaire (EMG). La différenciation des états de veille et de sommeil et des stades du sommeil lent est référencée dans un manuel intitulé « A manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects » publié par Rechtschaffen et Kales, encore à la base de l'analyse du sommeil et de la veille actuellement [4].

L'enregistrement des états de veille et de sommeil se fait par examen polysomnographique. Ce terme a été proposé pour décrire l'enregistrement de nombreuses

variables physiologiques pendant le sommeil. La polysomnographie comprend l'enregistrement des paramètres du sommeil (EEG, EOG, EMG) et des paramètres végétatifs associés, principalement de type cardio-respiratoire et musculaire [5].

Des capteurs sont collés sur le scalp pour l'enregistrement de l'EEG, au pourtour des yeux pour l'enregistrement de l'EOG et sur les muscles du menton pour l'enregistrement de l'EMG. Ils sont reliés à un appareil polygraphe, placé dans une pièce de surveillance.

Pour les électrodes EEG, le manuel de Rechtschaffen et Kales recommande l'utilisation d'une seule électrode placée sur le scalp en C3 (région centrale gauche) ou en C4 (région centrale droite) et référencée à une électrode indifférente placée sur le lobe de l'oreille ou sur l'apophyse mastoïde controlatérale (A1 ou A2). Les dérivations utilisées sont donc C3-A2 ou C4-A1. Les électrodes EOG sont placées aux angles externes des deux yeux (mouvements oculaires droit et gauche). Afin de détecter les mouvements horizontaux et verticaux, elles doivent être décalées par rapport au plan médian, l'une est 1 cm au-dessus du bord externe, l'autre 1 cm en dessous. Les électrodes EMG sont positionnées sous le menton au niveau des muscles mentonniers [6].

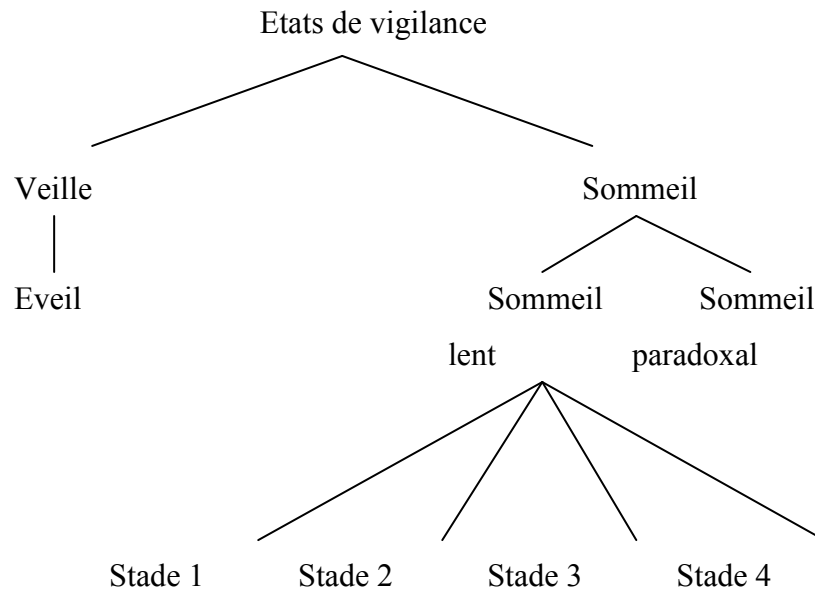
Aujourd'hui, de nouvelles techniques radiologiques comme l'IRM ou les PET scanners permettent d'identifier les réseaux neuronaux impliqués. Cependant, comme il est très difficile de faire dormir quelqu'un dans un appareil d'IRM, l'électroencéphalographie reste le meilleur moyen pour comprendre et analyser le fonctionnement du sommeil.

1.2.2. Hiérarchie des états de vigilance

La distinction la plus évidente que l'on peut faire dans le continuum des états de vigilance est celle qui oppose la veille et le sommeil. Des critères de comportements et de réactivité faciles à imaginer permettent de les distinguer aisément. Le sommeil lui-même n'est pas homogène. D'un point de vue physiologique, on distingue trois états de veille et de sommeil [7] :

- la veille : elle caractérise notre état d'interaction active avec l'environnement.
- le sommeil lent (SL) : il s'étend de la somnolence au sommeil le plus profond. Il est constitué de 4 stades (1, 2, 3 et 4).
- le sommeil paradoxal (SP).

Ces données permettent d'établir une hiérarchie des états de vigilance chez l'homme :



1.2.3. Les stades de veille et de sommeil

Les trois signaux physiologiques que représentent l'EEG, les mouvements des yeux et le tonus musculaire, prennent au cours des différents états de vigilance une allure caractéristique qui permet de les reconnaître selon les critères de Rechtschaffen et Kales.

1.2.3.1. La veille

Elle caractérise notre état d'interaction active avec l'environnement. Elle se décline en deux états, la veille calme, au repos, les yeux clos, et la veille active, les yeux ouverts [2].

La veille calme est caractérisée par une activité EEG de type alpha (rythme rapide), entre 8 et 12 cycles/sec ou hertz (Hz), une absence de mouvements oculaires et un tonus musculaire présent.

La veille active est caractérisée par une activité EEG rapide et de bas voltage, de type bêta, supérieure à 16 Hz, un tonus musculaire élevé et des mouvements des globes oculaires et des paupières [4] [7].

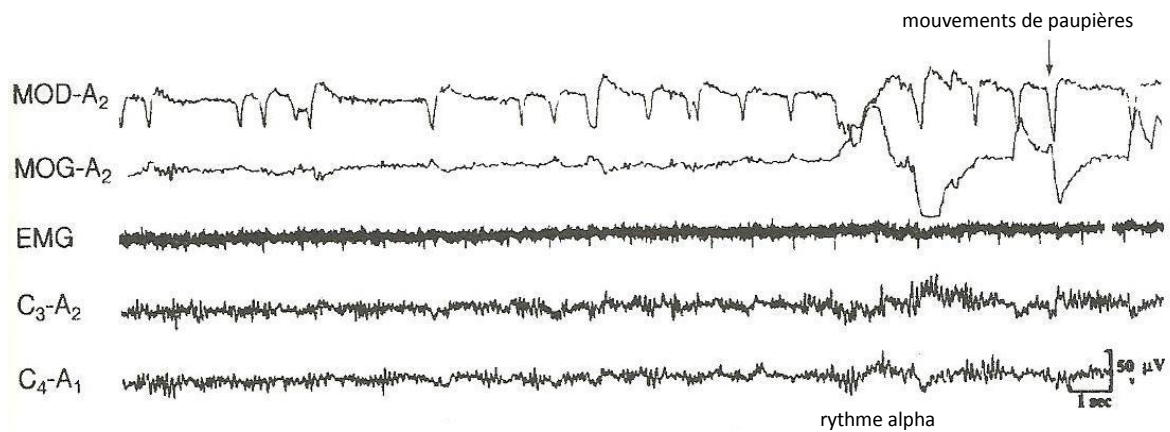


Figure 1 : Tracé de veille active : avec mouvements des yeux et des paupières, activité EEG rapides
D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 93 [4]

1.2.3.2. Le sommeil lent

Le sommeil lent, comme son nom l'indique, se caractérise par un ralentissement progressif de l'activité cérébrale. Il s'étend de la somnolence au sommeil le plus profond. Il est caractérisé lors de l'endormissement par des mouvements oculaires lents qui expliquent la vision double que l'on peut avoir lorsque l'on est somnolent. Ils disparaissent rapidement. En sommeil lent, le tonus musculaire persiste ce qui permet au sujet de se retourner dans son lit. Le réveil provoqué est d'autant plus laborieux que le sommeil est plus profond [4] [7].

Le sommeil lent comprend 4 stades de profondeur croissante et est divisé en deux parties :

- sommeil lent léger constitué des stades 1 et 2,
- sommeil lent profond (SLP) constitué des stades 3 et 4.

Le sommeil lent léger :

C'est une transition entre l'éveil et le SLP.

• Le stade 1 :

Ce stade associe :

- des ondes thêta (2,5 à 7 Hz) de relativement faible amplitude et des ondes alpha ;
- des mouvements oculaires lents ;
- un tonus musculaire présent.

C'est l'entrée dans le sommeil. Il s'observe donc en début de nuit mais peut réapparaître ensuite, notamment après des éveils nocturnes [4] [7].

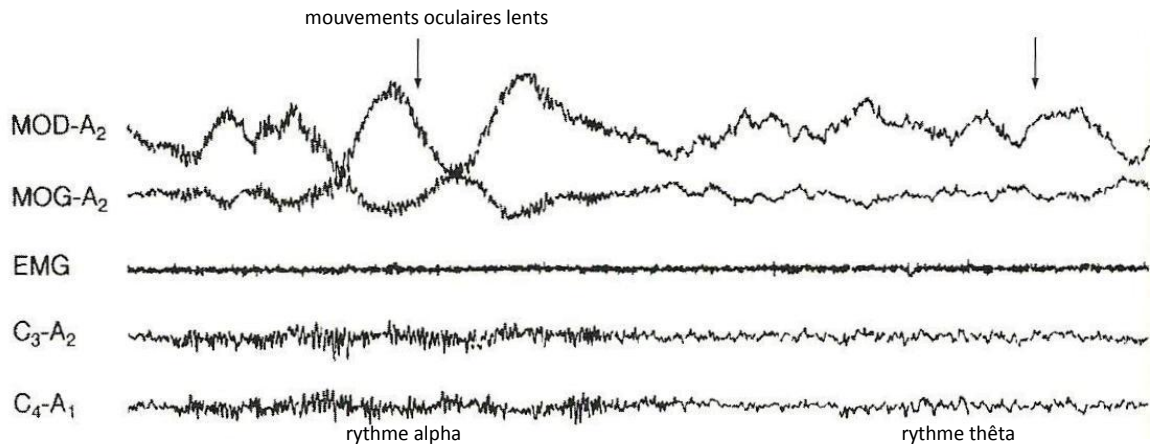


Figure 2 : Tracé de stade 1. Mouvements oculaires lents, activité EEG de fréquence mixte

D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 94 [4]

- Le stade 2 :

Ce stade se distingue par des figures EEG caractéristiques :

- des ondes thêta ;
- des fuseaux rapides ou *spindles*, d'une durée d'environ 0,5 à 1seconde et de fréquence comprise entre 12 et 16 Hz, dont le rôle pourrait être de bloquer les messages sensitifs envoyés au cortex et de protéger ainsi le sommeil ;
- des complexes K : ondes diphasiques généralement considérées comme des marqueurs d'activité cérébrale en réponse à des stimuli externes ou internes ;
- il n'y a plus de mouvements oculaires lents ;
- le tonus musculaire est toujours présent.

Le stade 2 correspond à un sommeil confirmé [4] [7].

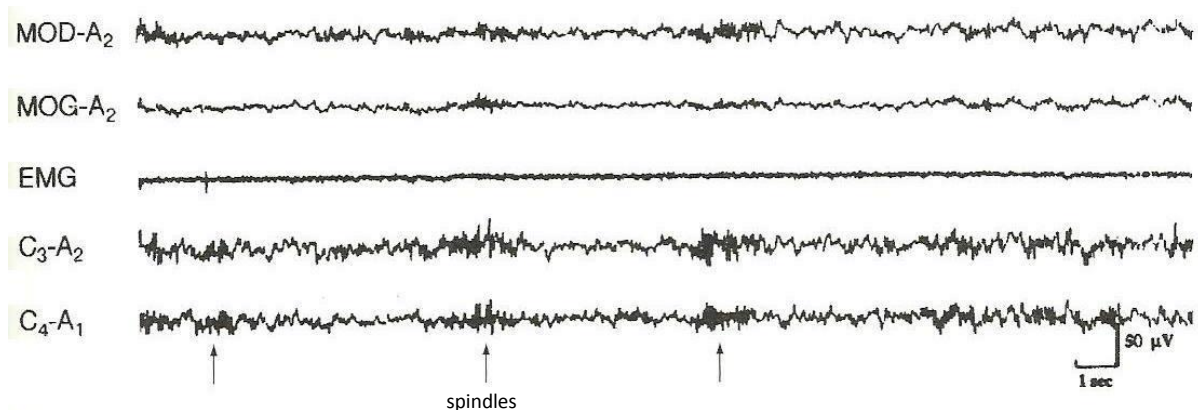


Figure 3 : Tracé de stade 2 avec spindles. Activité EEG de fréquence mixte, fuseaux rapides ou spindles

D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 95 [4]

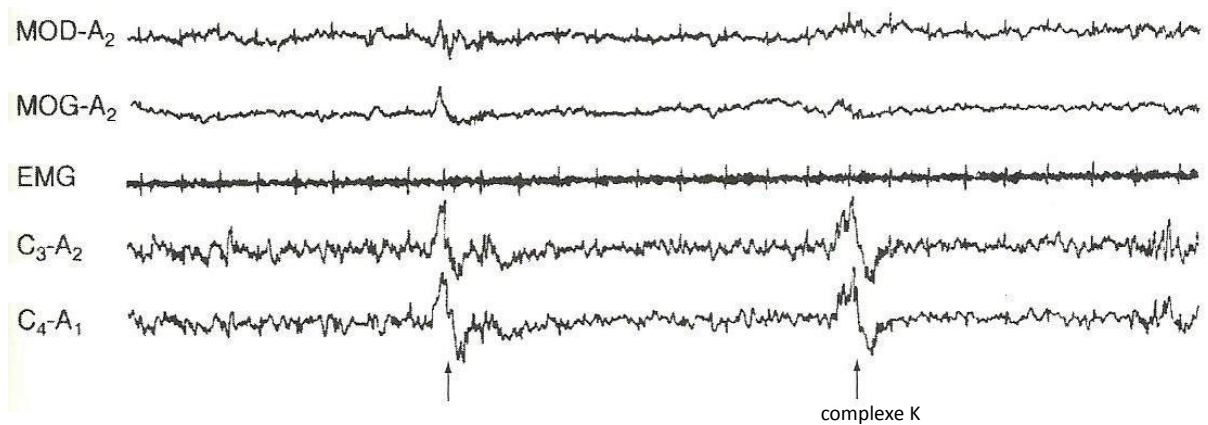


Figure 4 : Tracé de stade 2 avec complexes K. Activité EEG de fréquence mixte, complexes K

D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 95 [4]

Le sommeil lent profond (SLP) :

Les stades 3 et 4 du sommeil lent, désormais regroupés en N3 dans la nouvelle classification, constituent le sommeil lent profond (SLP) car correspondant à un approfondissement du sommeil. Ils associent :

- des ondes delta de fréquence entre 0,5 et 2 Hz et de grande amplitude supérieure à 75 microvolts, plus fréquentes dans le stade 4 que dans le stade 3 ;
- il n'y a plus de mouvements oculaires ;
- le tonus musculaire disparaît.

Le SLP est considéré comme le sommeil le plus récupérateur de la fatigue physique. De ce fait, il faut éviter de le perturber comme par exemple par la prise d'hypnotiques, qui modifient l'architecture du sommeil et diminuent la proportion du stade profond [4] [7].

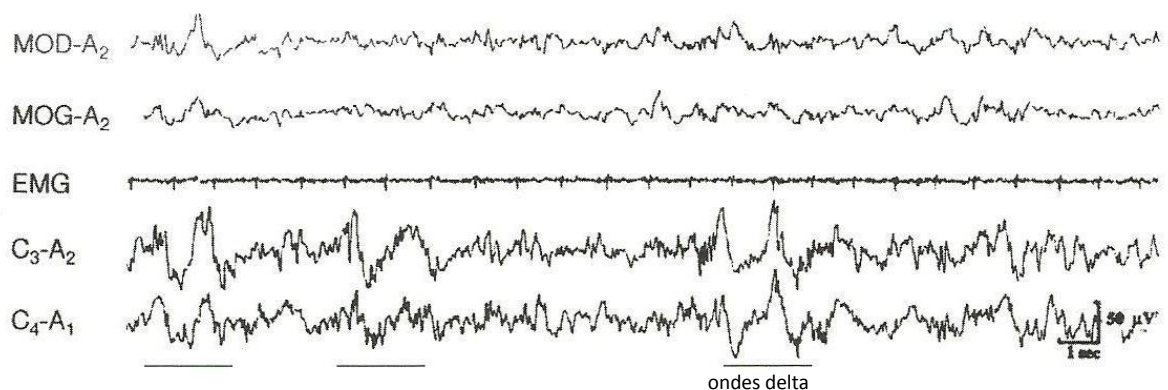


Figure 5 : Tracé de stade 3. Plus de 20% du tracé est occupé par des ondes lentes de grandes amplitudes

D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 96 [4]

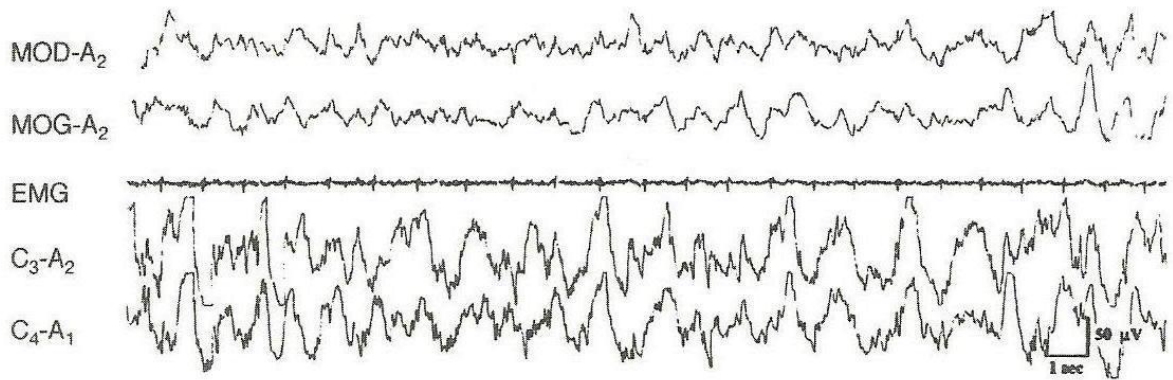


Figure 6 : Tracé de stade 4. Plus de 50% du tracé est occupé par des ondes lentes de grande amplitude
D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 96 [4]

1.2.3.3. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal se différencie du sommeil lent par de nombreux aspects :

- il est caractérisé par une activité de fréquence mixte proche de celle du stade 1 avec des ondes thêta, des bouffées d'ondes alpha ;
- des ondes thêta acérées ou « ondes en dents de scie » ;
- des mouvements oculaires rapides ;
- le tonus musculaire est aboli, mais on observe de brèves décharges musculaires ou *twitches* affectant les muscles du visage et des extrémités.

C'est au cours de cette phase de sommeil que se produisent 90 % des rêves [4] [7].

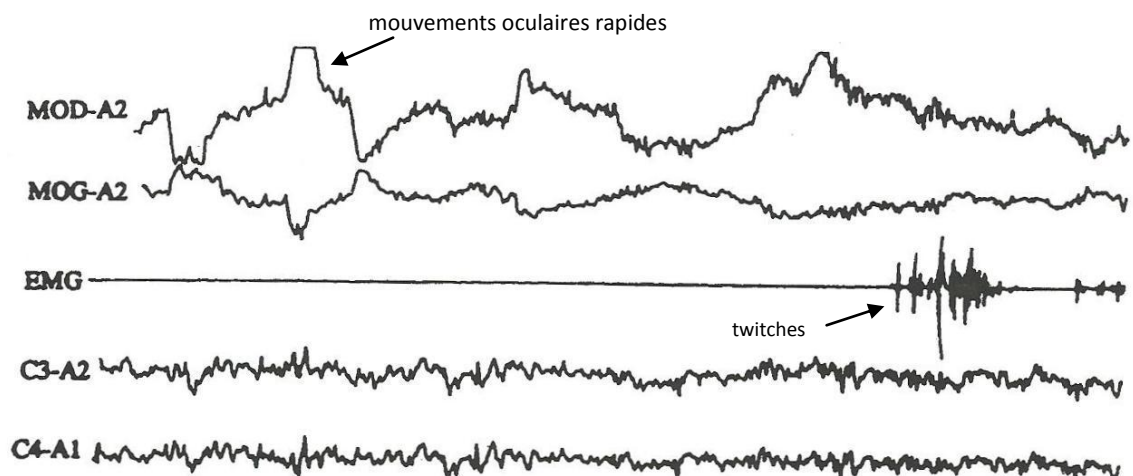


Figure 7 : Tracé de sommeil paradoxal. Mouvements oculaires rapides, abolition du tonus musculaire, twitches, activité EEG de fréquence mixte, ondes en dents de scie

D'après BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005, p. 97 [4]

1.2.4. L'organisation du sommeil

Ainsi, le sommeil n'est pas continu au cours de la nuit : une nuit de sommeil type est faite d'une alternance de périodes de sommeil lent et de périodes de sommeil paradoxal.

Sur une durée moyenne de 8 heures, le sommeil de l'adulte jeune est découpé en 4 à 6 tranches à peu près égales de 60 à 100 minutes environ appelées « cycles de sommeil ». Chaque cycle de sommeil correspond à l'enchaînement des deux états de sommeil, lent (caractérisé par ses quatre stades) et paradoxal [8].

Le sujet s'endort dans le stade 1 du sommeil lent. Après 15 à 30 minutes, il passe en stade 2, qui occupe environ 50 % de la totalité du sommeil. Ensuite il passe dans les stades 3 puis 4 du sommeil lent profond pour une durée variable selon les individus. Le premier épisode de sommeil paradoxal survient entre 60 et 90 minutes après l'endormissement et sa durée est brève : entre 10 et 15 minutes et qui peut aller jusqu'à une heure lors du dernier épisode de sommeil paradoxal. Suivent d'autres cycles de sommeil lent/sommeil paradoxal [2].

Les deux ou trois premiers cycles comportent plus de sommeil lent profond, les derniers cycles sont plus riches en sommeil paradoxal.

La manière la plus synthétique de représenter une nuit de sommeil est de faire figurer les différents stades en fonction du temps. On obtient ainsi un graphique en escalier que l'on nomme hypnogramme, et qui possède l'avantage de donner une vue d'ensemble faisant apparaître d'emblée les principaux traits caractérisant un enregistrement. L'hypnogramme est un bon outil pour interpréter tout tracé de sommeil, permettant d'apprécier au mieux l'architecture du sommeil [9].

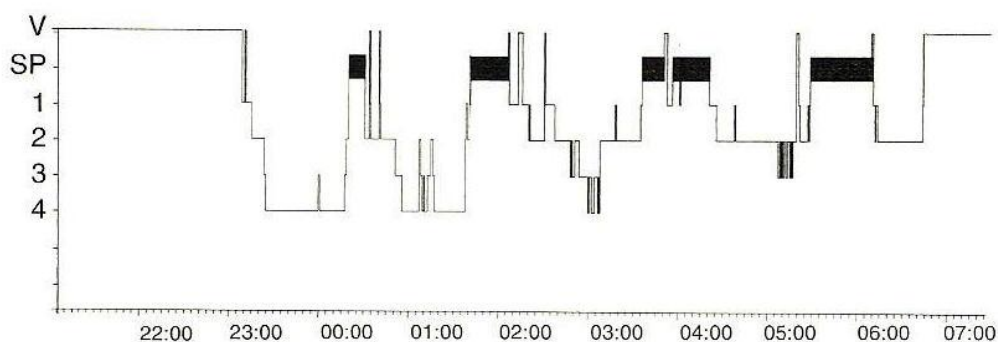


Figure 8 : Hypnogramme : déroulement temporel du sommeil au cours de la nuit chez un sujet normal. En abscisse le temps est donné en heures, en ordonnée sont figurés les différents états de veille (V)^o, de sommeil paradoxal (SP) et de sommeil lent (stades 1,2,3,4).

D'après BENOIT O., GOLDENBERG F. L'insomnie chronique. Paris : Masson ; 2004, p. 46 [9]

La durée du sommeil et la proportion de ses différents types et stades varient physiologiquement sous l'influence de plusieurs facteurs : âge, génétique, sexe, latitude, altitude.

Chez un même sujet, l'architecture du sommeil est relativement stable de nuit à nuit mais varie d'un sujet à l'autre. Elle peut être perturbée à différents degrés dans tous les troubles du sommeil ce qui entraîne inmanquablement des bouleversements dans le fonctionnement de l'organisme.

Pourquoi l'organisme a-t-il besoin de sommeil ?

1. 3. Les fonctions du sommeil

Les fonctions du sommeil sont de mieux en mieux comprises. Cependant après cinquante ans de recherche, il existe quand même plus d'hypothèses que de certitudes [5].

Des expériences sur des rats ont montré qu'une privation de sommeil pendant plusieurs semaines entraînait une dégradation progressive de l'état général de l'animal (hypothermie, baisse des défenses immunitaires, ...) le conduisant à la mort au bout de 21 jours. Le sommeil est donc une fonction vitale [2].

Pour connaître ses fonctions, on a analysé les conséquences de la privation de sommeil sur un certain nombre d'activités physiologiques et cognitives. Ces expériences montrent que les bénéfices du sommeil concernent en priorité le cerveau et qu'à long terme, la privation ou la simple limitation du sommeil peuvent avoir des effets délétères sur la santé mentale et les fonctions cognitives, mais également sur les plans cardio-vasculaire, métabolique, digestif ou immunitaire. De nombreuses expériences de privation totale de sommeil ont été menées chez l'Homme. La plus longue, d'une durée de 11 jours (264 heures), a été réalisée en 1964, à San Diego (Californie). Les effets indésirables avaient principalement concerné les fonctions intellectuelles, mémoire, attention, parole, mais très peu les fonctions physiques, cardio-vasculaires, respiratoires, etc. La récupération s'est effectuée en une nuit de 11h40 et une nuit de 8h et porte essentiellement sur le sommeil lent [4] [7]. Il est vrai qu'une privation totale et de quelques jours de sommeil a peu d'effets physiques, mais un retentissement délétère sur les fonctions cognitives. De plus la récupération s'effectue en quelques jours. Cependant les effets de la privation partielle de sommeil sont plus insidieux. En effet, dans les cas de limitation du temps de sommeil sur une longue période, ce qui correspond à la réalité quotidienne, le sujet n'est pas conscient de l'altération de ses capacités cognitives et deux nuits de sommeil ne sont pas suffisantes pour restaurer ses capacités et sa vigilance [2]. A

court terme, apparaissent des difficultés de concentration. La mémoire, l'humeur et le contrôle de la motricité sont les premiers touchés. A plus long terme, le manque chronique de sommeil entraîne des effets physiologiques comme une baisse des défenses immunitaires, une hypertension ou des troubles métaboliques (diabète). Chez les personnes qui ne dorment que 5h par nuit, il a été montré que [10] [11] [12] :

- la leptine : qui réduit la prise alimentaire et stimule les dépenses d'énergie est diminuée.

- la ghréline : qui stimule l'appétit, est augmentée.

Les privations chroniques de sommeil pourraient expliquer en partie l'augmentation de l'obésité et du diabète tardif. Les sujets qui ne dorment pas assez grignotent davantage et ont plus faim. Le manque de sommeil chronique a donc des effets beaucoup plus préoccupants sur la santé que la privation totale de sommeil de courte durée.

Plusieurs théories ont été proposées concernant les fonctions du sommeil.

Selon la théorie restauratrice, le sommeil permet de récupérer des dépenses corporelles et cérébrales causées par les activités de la veille. En effet, c'est principalement pendant le sommeil lent profond qu'est produite l'hormone de croissance (somatotrophine ou GH) qui en stimulant la synthèse protéique et en augmentant la mobilisation des substances énergétiques, assure la réparation des tissus. D'autre part il existerait pendant le sommeil un pic dans l'activité mitotique. De plus différentes situations, telles que la grossesse ou une nuit faisant suite à un exercice physique intense, s'accompagneraient d'une augmentation de la durée du sommeil et du taux de sommeil lent profond [5].

Selon la théorie économique, le sommeil permet surtout à l'organisme d'économiser de l'énergie en diminuant la chaleur corporelle : cela expliquerait la baisse, pendant le sommeil lent profond du métabolisme de base, de la consommation en glucose et en dioxygène en particulier au niveau du cerveau, ainsi que de la fréquence cardiaque [13].

Le sommeil aurait aussi un rôle dans la vie psychique. En effet le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité cérébrale intense avec la survenue de rêves construits et très élaborés. Quand un sujet est réveillé au cours du sommeil lent, il peut éventuellement raconter un rêve mais dans la majorité des cas il ne s'en rappelle pas. La mémorisation du rêve sera d'autant plus facile que ce dernier aura eu lieu pendant le sommeil paradoxal et que l'on se sera réveillé peu de temps après. Le rêve au cours du sommeil paradoxal a pour fonction de transformer des pulsions inexprimables ou des idées irrecevables. Il permettrait de résoudre

ou de déplacer des conflits, de satisfaire des désirs, de détourner des pulsions ... Le sommeil paradoxal jouerait donc un rôle important dans l'équilibre de la vie psychique [5].

Le sommeil aurait aussi une part active dans la réalisation de certains processus intellectuels. En effet, on se souvient mieux de la leçon apprise la veille que de celle apprise le matin. Le sommeil lent interviendrait dans la consolidation immédiate et la mémorisation déclarative (comme la mémoire d'une liste de mots, d'un itinéraire, de faits précis). Le stade de sommeil paradoxal favoriserait la mémorisation à long terme et la mémorisation procédurale (c'est-à-dire celle du raisonnement, du savoir-faire) [14] [5].

Enfin selon le Professeur Jouvet dans [15] : « *le sommeil paradoxal servirait à renforcer périodiquement les programmes génétiques inscrits dans notre cerveau, afin de maintenir l'hérédité de nos comportements* ». L'observation de l'importance du temps que le nouveau-né passe en sommeil paradoxal a suggéré la proposition selon laquelle cet état faciliterait le développement du cerveau en lui fournissant les stimulations nécessaires à sa maturation par l'intense activité cérébrale qu'il génère. Ainsi le sommeil paradoxal servirait à organiser une programmation du cerveau dont le but serait d'établir les réseaux de neurones lors de la maturation du cerveau. Plus tard, chez l'adolescent et l'adulte, les systèmes mis en jeu au cours du sommeil (comme l'hippocampe) vont programmer le cerveau car chaque individu est différent d'un autre individu. Il est donc nécessaire qu'un système renforce ce que l'on appelle l'individualisation. Si ce système n'existait pas, cela donnerait beaucoup plus de poids au milieu extérieur, à l'apprentissage, à la société qui pourraient nous rendre plus semblables. Selon cette théorie, le sommeil paradoxal protégerait en quelque sorte le cerveau d'une trop grande influence de l'environnement.

Toutes ces théories sont chacune contredites par des exceptions. Même si elles comportent toutes une part de vérité, aucune d'entre elles n'est donc satisfaisante à elle seule.

Nous pouvons retenir que les deux types de sommeil ont des rôles différents ou complémentaires. Le sommeil lent profond a une fonction de conservation de l'énergie et de restauration. Il intervient avec le sommeil paradoxal dans la mémorisation. Le sommeil paradoxal aide à la préservation de la vie psychique et agit sur la programmation du comportement génétiquement inscrit.

Ainsi le sommeil a un rôle important dans le fonctionnement de l'organisme, il est donc nécessaire qu'il survienne de façon régulière. Comment notre sommeil est-il contrôlé ?

1.4. La régulation des états de veille et de sommeil

Le fait que l'on ait envie de dormir à certaines heures et pas à d'autres fait appel à deux processus : le processus homéostatique et le processus circadien.

Le processus homéostatique ou processus S se définit par l'intensité du sommeil qui dépend de la durée de veille préalable. Cela signifie que plus la durée de la veille est prolongée et plus la quantité de sommeil lent profond est importante et ceci indépendamment de l'heure. Ainsi selon le Dr Vecchierini dans [5] : il y a une *«influence des siestes sur le sommeil de nuit ; plus la sieste va survenir tardivement (début d'après-midi ou milieu de journée), plus elle diminuera la quantité de sommeil lent profond au cours de la nuit. Une sieste du matin a peu de répercussions sur le sommeil nocturne.»* Il existerait une ou plusieurs substances hypnogènes qui seraient sécrétées au cours de la veille, dont l'accumulation provoquerait un besoin de sommeil de plus en plus marqué. Plusieurs caractéristiques de l'adénosine font de lui un facteur hypnogène idéal : pendant l'éveil, sa concentration s'accumule dans le cerveau jusqu'à un certain seuil qui finit par déclencher le sommeil. L'adénosine est ensuite éliminée pendant le sommeil et un seuil bas provoque le réveil. On peut remarquer que la caféine s'oppose à l'action de l'adénosine par ses propriétés antagonistes sur les récepteurs adénosinergiques A1 et maintient donc éveillé.

Cependant ce processus homéostatique n'explique pas l'apparition du sommeil environ toutes les 24 heures. Le processus circadien ou processus C est une horloge interne située dans une zone cérébrale : le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. Cette horloge est réglée sur environ 24 heures soit un rythme circadien (circa = autour, dies = jour) indépendamment de l'environnement. Ainsi selon le Dr Léger dans [8] : *« au moment de la nuit, l'horloge donne le signal du repos et de la récupération alors que le jour est traditionnellement une période plus active »*. De plus elle est aussi responsable de l'organisation d'autres rythmes circadiens : la température interne, la sécrétion de multiples hormones ... Il existe une étroite relation entre le rythme du sommeil et celui de la température corporelle. Ainsi le sommeil s'établit sur la phase descendante de la température corporelle et le réveil sur la phase ascendante. La température est minimale vers 3-4 heures du matin et maximale vers 18-20 heures : l'envie de dormir est donc maximale entre 3-4 heures et minimale entre 18-20 heures. Cependant l'horloge interne a une période qui n'est pas exactement de 24 heures. Elle a une période légèrement supérieure à 24 heures. Selon le Dr Royant-Parola dans [2] : *« d'après des études récentes en laboratoire, la période endogène de l'horloge biologique humaine est très proche de 24 h, en moyenne de 24h 10 min et non pas*

de 25 h comme on le pensait il y a trente ans ». Or notre montre est réglée sur 24 h. Pour resynchroniser notre horloge interne sur l'horloge des 24 h, il existe des synchroniseurs externes. Le premier facteur est la lumière qui permet la synchronisation avec l'alternance jour/nuit. La lumière agit sur certaines cellules ganglionnaires de la rétine, sensibles au degré de luminosité, qui contiennent un photopigment nommé mélanopsine. Ces cellules transmettent l'information au noyau suprachiasmatique, qui la transmet au noyau paraventriculaire puis à la glande pinéale où est sécrétée la mélatonine [2]. La lumière stimule notre vigilance le jour et lors de son absence, la sécrétion de la mélatonine va donner le signal du sommeil à l'organisme. Ainsi l'exposition à la lumière du soir a pour effet de retarder notre horloge (retard de phase), alors que la lumière reçue en début de journée avance notre horloge (avance de phase). C'est donc l'effet de la lumière tout au long de la journée qui nous permet de synchroniser notre horloge interne aux 24 h de la journée. Les activités sociales comme les habitudes alimentaires et le travail jouent aussi un rôle de synchroniseur [5].

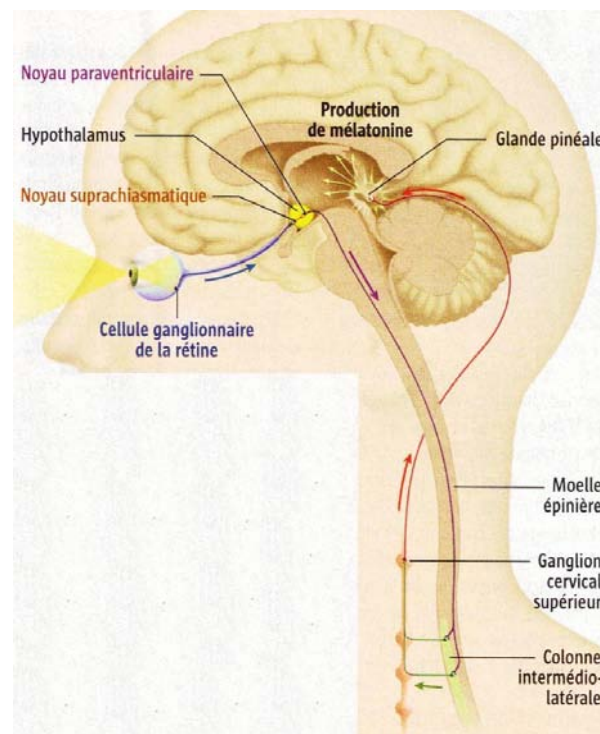


Figure 9 : Influence de la lumière dans la production de la mélatonine.

D'après : LA RECHERCHE. Le sommeil. Rev La Recherche, n° 416, Février 2008, p. 77 [13]

Les processus homéostatique et circadien ont un rôle dans l'alternance veille/sommeil mais lors du sommeil lui-même, le sommeil paradoxal se répète environ toutes les 90 minutes. Il suit donc un rythme ultradien (période inférieure à 24 h). L'alternance du sommeil lent et du sommeil paradoxal serait sous la dépendance selon le Pr Billiard dans [7] : « *de l'activité alternée de neurones interconnectés situés dans le tronc cérébral, certains étant sélectivement actifs pendant le sommeil paradoxal (neurones SP-on) et d'autres cessant leur activité pendant la durée du sommeil paradoxal (neurones SP-off).* »

Pour expliquer la régulation du sommeil, un modèle a été proposé par A Borbely et formulé mathématiquement par Daan et al. Ce modèle superpose le processus homéostatique et le processus circadien dans la régulation du sommeil.

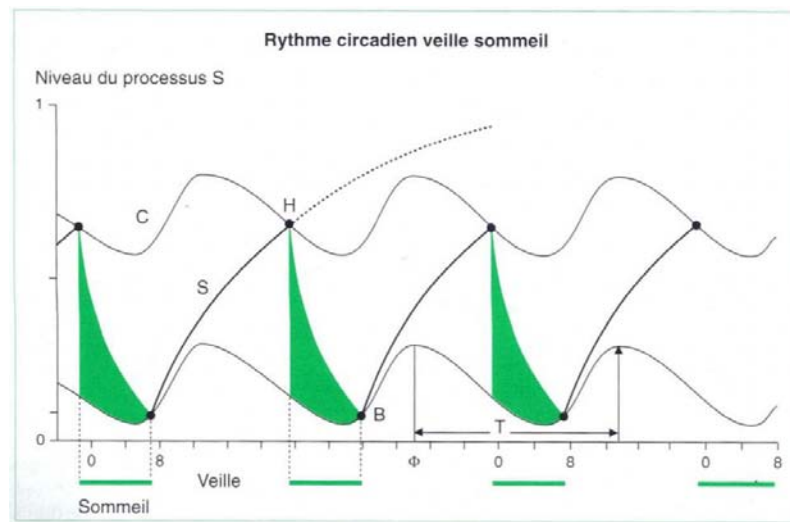


Figure 10 : Schéma du modèle d'autorégulation du sommeil de Daan et al. (1984).

La courbe S représente la régulation homéostatique, c'est à dire la propension au sommeil qui augmente au cours de la journée puis diminue au cours de la nuit. Les deux courbes ondulées C représentent la régulation circadienne : celle du haut représente la propension à l'endormissement (courbe H) et celle du bas la propension à l'éveil (courbe B). Ainsi on accumule de la fatigue au cours de la journée et lorsque la courbe S croise la courbe H, on s'endort. Durant la nuit, le besoin de sommeil diminue et la courbe S croise la courbe B : c'est le moment de se réveiller.

D'après : VECCHIERINI M.-F. Le guide du sommeil. Paris : J. Libbey Eurotext ; 1997, p. 30 [5]

La régulation des états de veille et de sommeil met en jeu des circuits nerveux. Comment l'activité de certains neurones permet-elle le passage de la veille au sommeil ?

1.5. Neurobiologie du sommeil

La veille et les deux types de sommeil dépendent de neurones et de neurotransmetteurs assurant la transmission de l'influx nerveux de neurones à neurones et reposent sur l'existence de systèmes de neurones avec entre eux des relations complexes dont on ne connaît pas encore l'exacte organisation [7].

Il existe un système de l'éveil, un système de production du sommeil lent et un système assurant la régulation du sommeil paradoxal. Ces systèmes comportent de nombreuses structures cérébrales organisées en réseau et impliquées dans le contrôle de la régulation de ces états. La régulation s'organise selon une bascule veille-sommeil qui contrôle l'endormissement et une bascule sommeil lent-sommeil paradoxal à l'intérieur du sommeil lui-même [2].

L'état de veille est réglé par un réseau complexe de neurones qui vont inhiber le système du sommeil et activer des réseaux avec divers neuromédiateurs excitateurs. Le système d'éveil comporte une structure qui synthétise le neuropeptide **hypocrétine** (ou orexine) située dans la zone latérale de l'hypothalamus. Elle a été découverte très récemment en 1998 et participe à la régulation du comportement alimentaire, mais aussi à celle de la veille. L'hypocrétine est stimulante du système d'éveil et agirait notamment sur le système à histamine. En effet le système d'éveil comporte aussi un **réseau histaminergique** situé dans les noyaux tubéro-mamillaires de la zone postérieure de l'hypothalamus qui agit sur toutes les structures de l'éveil. L'inactivation de ces neurones histaminergiques déclenche le sommeil comme on peut le remarquer avec des médicaments anti-histaminiques. D'autre part le locus coeruleus au niveau du tronc cérébral contient des neurones **noradrénergiques** : leur stimulation augmente l'éveil, et le blocage de la libération de noradrénaline diminue l'éveil, la vigilance. De plus le raphé dorsal situé dans le tronc cérébral contient des neurones **sérotoninergiques** dont la stimulation est éveillante. Toutefois l'inhibition de la synthèse de la sérotonine entraîne une insomnie de deux à trois jours. Ainsi le système sérotoninergique contrôle les différents états de vigilance, aussi bien la veille que le sommeil. S'y ajoute le réseau **cholinergique** dont les neurones se situent dans les aires du tegmentum pédonculopontin et du tegmentum latérodorsal du tronc cérébral. La libération d'acétylcholine stimule le cortex cérébral et donc l'état de veille. Le **glutamate** qui est libéré par la formation réticulée mésencéphalique active aussi l'état de veille. Enfin le système **dopaminergique** participe aussi à l'état de veille en siégeant au niveau de l'aire tegmentale

ventrale. Pendant l'éveil, toutes ces structures sont activées, préparant l'organisme à réagir à son environnement [2] [4] [9].

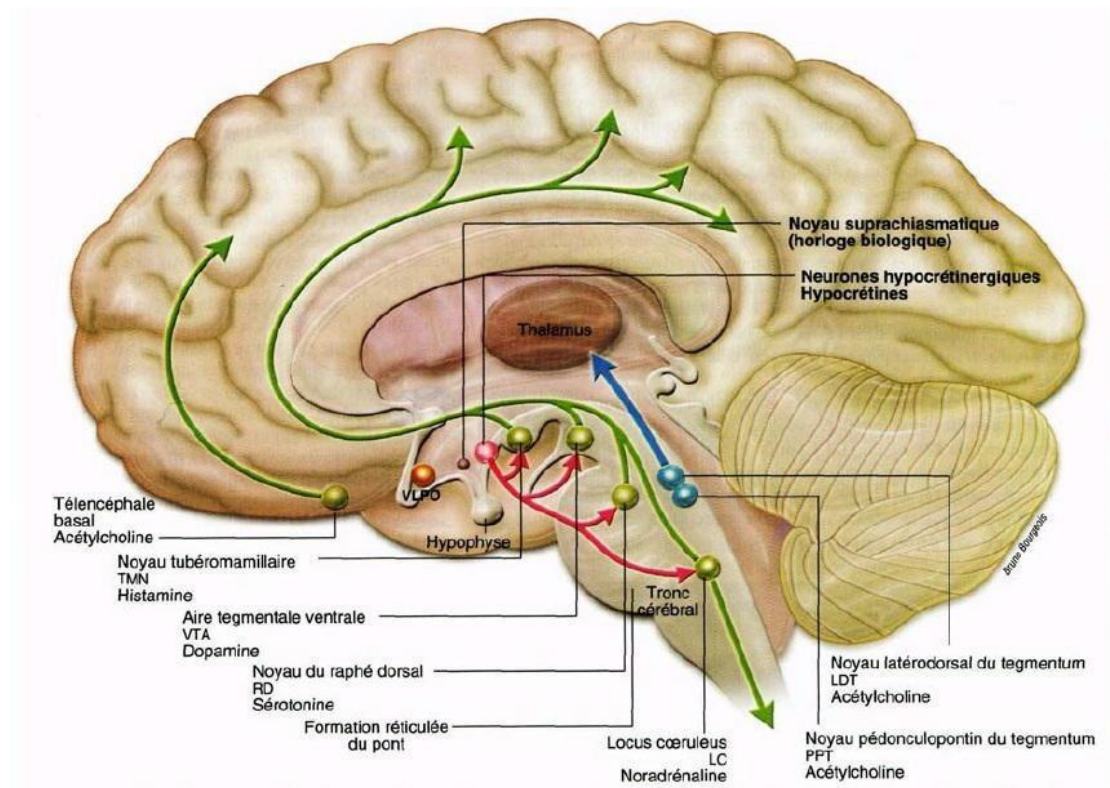


Figure 11 : Systèmes de neurones intervenant dans la régulation des états de vigilance.

Source : <http://www.neur-one.fr/sommeil1.pdf> [16]

Le passage de la veille au sommeil a lieu grâce à l'inhibition du système de l'éveil et à l'activation du système promoteur du sommeil. Ce système promoteur du sommeil est situé dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus ventrolatéral (VLPO). Ce noyau contient des neurones synthétisant l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la galanine qui sont des substances fortement inhibitrices. Pour activer ce système, des peptides (encore inconnus) synthétisés sous l'influence de la sérotonine et accumulés au cours de l'éveil agiraient au niveau du VLPO. De plus l'adénosine qui est le produit de dégradation de l'ATP (adénosine triphosphate) est aussi accumulée au cours de l'éveil. Son accumulation faciliterait l'endormissement par l'activation du VLPO et par l'inhibition des neurones impliqués dans l'éveil notamment les neurones cholinergiques. Une fois le VLPO activé, les neurones de cette région inhibent principalement les neurones producteurs d'histamine et d'hypocrétine de l'hypothalamus postérieur et latéral ainsi que l'ensemble des structures impliquées dans l'éveil. Le GABA et la galanine du VLPO maintiendraient cette mise au repos des systèmes

d'éveil, tout en commençant à activer les systèmes de sommeil [2] [9]. Il est à noter que les réseaux aminergiques (à histamine, à noradrénaline et à sérotonine) et cholinergiques ont aussi une action inhibitrice sur la zone VLPO. Les systèmes d'éveil et de sommeil s'inhibent donc réciproquement et on peut concevoir l'équilibre entre les réseaux de l'éveil et ceux de l'endormissement comme un système de bascule. Pour s'endormir, il ne suffit pas que le réseau de la veille soit inactivé, il faut aussi que le réseau du sommeil soit activé. Ainsi une insomnie survient quand le réseau de l'éveil est activé en même temps que celui du sommeil [2].

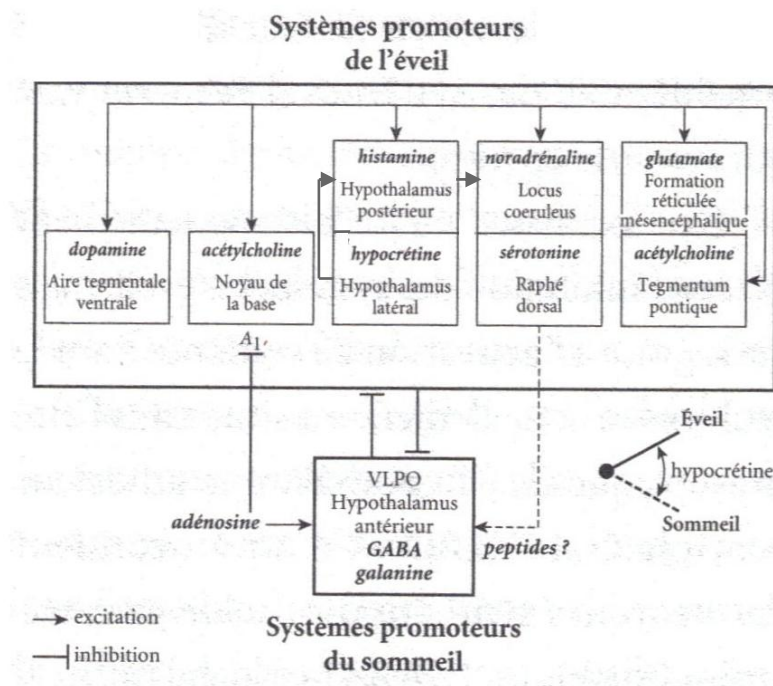


Figure 12 : La bascule éveil-sommeil.

D'après : ROYANT-PAROLA S. Les mécanismes du sommeil : rythmes et pathologies. Paris : Le Pommier ; 2007, p. 83 [2]

L'endormissement conduit au sommeil lent et à la mise en place de l'alternance entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le sommeil lent est essentiellement contrôlé par les neurones producteurs de GABA qui prennent le relais du VLPO après l'endormissement. Ces neurones sont situés dans le cortex et une partie du thalamus. Ils sont à la base des ondes lentes et des fuseaux rapides (spindles). Les ondes lentes sont produites au niveau du cortex et les fuseaux au niveau des neurones allant du thalamus au cortex. Ces fuseaux sont importants car ils permettraient de bloquer les messages sensitifs au niveau du cortex et donc de protéger la continuité du sommeil (cf. paragraphe I.1.2.3.2) [3].

Le mécanisme de régulation du sommeil paradoxal se trouve à la base du cerveau dans le tronc cérébral. Il est contrôlé par une population de neurones cholinergiques localisée dans les aires tegmentums pédonculopontin (PPT) et latéro-dorsal (LDT) appelés neurones SP-on. Ces neurones sont inhibés pendant le sommeil lent par la noradrénaline, la sérotonine et l'histamine libérées par des neurones dits neurones SP-off, dont l'activité diminue alors que celle des neurones cholinergiques SP-on augmente. Cela permet l'apparition du sommeil paradoxal mais aussi de certaines de ses caractéristiques. Les neurones SP-on entraînent une activité EEG proche de celle de la veille ainsi que des mouvements oculaires rapides (cf. paragraphe I.1.2.3.3). L'atonie musculaire qui est une autre caractéristique du sommeil paradoxal est déclenchée par des neurones situés dans le locus coeruleus alpha, qui ne sont actifs que lors du sommeil paradoxal. Ces neurones, par l'intermédiaire d'un neuromédiateur, stimulent au niveau du bulbe médian la libération de glycine par le noyau magnocellulaire. Ce neurotransmetteur qu'est la glycine inhibe alors les neurones moteurs de la moelle ce qui entraîne l'atonie [3] [4].

Ainsi les systèmes de veille et de sommeil fonctionnent comme une balance à deux plateaux que l'on nomme le « flip-flop system ». Lorsque le système hypothalamique à hypocréline est activé et stimule le réseau histaminergique qui va inhiber le VLPO : la balance penche en faveur de l'éveil. A son tour, lorsque la VLPO inhibe les noyaux de l'éveil, la balance penche en faveur du sommeil. Ce modèle d'inhibition mutuelle entre le noyau préoptique ventro-latéral et les systèmes monoaminergiques de l'éveil explique que l'on soit la plupart du temps dans un état soit de veille, soit de sommeil [9].

Toutefois dans certains cas, il arrive que ce fonctionnement soit perturbé entraînant des troubles du sommeil comme une insomnie. Comment se traduit une insomnie ?

2. L'insomnie

2.1. Définition

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. C'est une plainte subjective de mauvais sommeil qui se traduit de différentes façons et qui a un retentissement négatif dans la journée.

L'insomnie peut retentir au cours de la nuit :

- par des difficultés d'endormissement supérieur à 30 minutes,
- par des réveils nocturnes : au moins deux éveils par nuit avec des difficultés pour se rendormir,
- par un réveil trop précoce d'au moins une heure avant l'heure choisie avec l'impossibilité de se rendormir.

Il est possible que plusieurs de ces troubles soient présents.

L'insomnie s'accompagne souvent d'un retentissement sur la qualité de la journée du lendemain :

- fatigue,
- troubles de la mémoire, difficultés de concentration,
- irritabilité, humeur fluctuante,
- difficultés professionnelles.

L'insomnie est donc un trouble qui se traduit par des plaintes nocturnes mais peut aussi entraîner des conséquences diurnes. En dehors des cas d'hypnagogie (cf. paragraphe II.2.3.4), une personne qui aurait des plaintes nocturnes mais n'aurait pas de retentissement diurne ne serait pas insomniaque mais seulement un court-dormeur [17] [18].

Selon l'hypothèse de l'« hyperéveil », les insomniaques auraient une abondance du rythme alpha d'éveil, visualisée à l'électroencéphalogramme, y compris dans les périodes de sommeil. De plus de nombreux insomniaques ne peuvent faire la sieste au cours de la journée. L'hyperéveil est donc un niveau d'éveil incompatible avec l'endormissement ou le maintien du sommeil et expliquerait la perception d'un mauvais sommeil. Selon le type d'insomnie, soit les systèmes de l'éveil sont exacerbés, soit il y a un défaut des systèmes du sommeil [8].

Avec quelle fréquence l'insomnie est-elle observée dans la population ?

2.2. Épidémiologie de l'insomnie

De nombreuses études ont été menées dans la population générale et dans des populations ciblées pour connaître l'épidémiologie de l'insomnie. Les résultats de ces études peuvent varier selon la définition plus ou moins restrictive retenue pour l'insomnie. Aujourd'hui, on a des critères de diagnostic plus précis, ainsi les études sont plus homogènes et sont comparables.

L'enquête la plus récente a été mise en place par l'InVS (Institut de veille sanitaire) en 2008 et une synthèse de ses travaux est publiée en mars 2012 [19]. En France, 30% de la population générale adulte souffre d'insomnie. Pour près de 20%, il s'agit d'une insomnie chronique. Dans d'autres études, on trouve seulement 10% d'insomnie chronique [20] [8].

Toutes ces études montrent que l'insomnie concerne plus majoritairement les femmes que les hommes : les femmes ont 1,5 fois plus de risque de souffrir d'insomnie que les hommes. On pense que l'origine de ces troubles est principalement hormonale (en lien avec les cycles menstruels, puis la ménopause).

Ces enquêtes montrent aussi que la survenue de l'insomnie augmente avec l'âge (44% des personnes de plus de 75 ans contre 22% des 16-24 ans souffrent d'insomnie). Effectivement avec l'âge, le sommeil et sa répartition changent, il serait de moins bonne qualité que celui des jeunes adultes. Chez les seniors on note une diminution du sommeil lent profond et une augmentation du nombre d'éveils. C'est pourquoi dans la majorité des insomnies des personnes âgées, elles se plaignent d'éveils nocturnes et prolongés alors que les jeunes adultes souffrant d'insomnie se plaignent majoritairement de difficultés d'endormissement. Cependant, l'insomnie chez la personne âgée pourrait être attribuée à d'autres facteurs que la modification du sommeil comme le développement de pathologies liées à l'âge [19] [20] [8].

Toutefois il n'y a pas une mais des insomnies. Comment les caractériser ?

2.3. La classification des insomnies

Il existe deux systèmes principaux de classification internationale pour diagnostiquer l'insomnie. Ce sont le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) et la Classification Internationale des Troubles du sommeil (ICSD-2). La Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé des recommandations concernant la prise en charge de l'insomnie. Elle a retenu la classification ICSD-2 révisée en 2004, « *en raison de sa relative simplicité et de*

son caractère opérationnel » [21]. Avant de les classer grâce aux facteurs étiologiques, il est nécessaire d'en connaître la durée pour les classer en deux grands types. Les insomnies transitoires sont courtes et durent moins d'un mois. Les insomnies chroniques surviennent plus de 3 fois par semaine et depuis plus d'un mois [8].

2.3.1. Les insomnies d'ajustement

Il s'agit d'insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à un mois, liées à des événements stressants psychologiques ou environnementaux ou à des situations nouvelles équivalant à un stress (Par exemple lors d'une situation stressante au bureau, un divorce, un deuil ...). Après une situation ayant entraîné l'insomnie, l'inquiétude excessive de ne pas retrouver le sommeil va entraîner un comportement inadapté de la personne. Celle-ci va aller se coucher plus-tôt même si elle n'a pas sommeil pour guetter l'apparition de celui-ci, faire des siestes qui vont dérégler le cycle veille-sommeil. Ainsi ces comportements peuvent prolonger l'insomnie et risquer de la rendre chronique [21].

2.3.2. Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate

Il s'agit d'insomnies présentes depuis au moins 1 mois, en rapport avec un mauvais planning de sommeil (heures de coucher et de lever variables, temps passé au lit excessif, ...) ou avec des consommations d'alcool, de nicotine, de caféine inappropriées par rapport au sommeil. La personne peut aussi avoir des activités mentales ou physiques trop proches de l'heure du coucher [21].

2.3.3. Les insomnies psychophysiologiques

Il s'agit d'insomnies caractérisées par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose à l'endormissement ou induisant un état d'hyperéveil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives. Elles sont en cause dans 15 à 20 % des insomnies. Une fois développé ce type d'insomnie a tendance à s'auto-entretenir, y compris après la disparition de la circonstance initiale ayant présidé à l'établissement du conditionnement négatif au sommeil. On peut la retrouver chez des mères qui guettent les pleurs de leur nourrisson la nuit et dorment mal. Puis une fois qu'il a grandi, elles continuent à être

insomniaques car elles ont associé le coucher avec un comportement de guetteur. Comme le travailleur posté, ce type de personne développe une hypnagnosie (cf. paragraphe II.2.3.4). Dans d'autres cas, la personne est persuadée qu'elle ne va pas dormir, que son insomnie va recommencer et elle présente des comportements qui aggravent l'insomnie comme le fait de rester trop longtemps au lit ou de se coucher avant d'avoir sommeil [3] [21].

2.3.4. Les insomnies paradoxales ou par mauvaise perception du sommeil : les hypnagnosies

La personne se plaint d'un très mauvais sommeil, voire d'absence totale de sommeil alors que l'enregistrement polysomnographique indique un sommeil normal. Elle a l'impression de passer une nuit blanche alors que son sommeil est normal d'où une absence de conséquences dans la journée. Il y a une divergence entre le sommeil subjectif et objectif. Ce type d'insomnie touche environ 5% des insomnies et généralement des adultes jeunes [7] [21].

2.3.5. Les insomnies idiopathiques

Ce sont des insomnies qui débutent dans l'enfance sans cause identifiée et qui restent stables et permanentes [21].

2.3.6. Les insomnies liées à une pathologie mentale

Il s'agit du groupe le plus important des insomnies chroniques (environ 45%). Il est lié à des états dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc. L'anxiété et la dépression sont intimement liées à ce trouble du sommeil. L'insomnie est un symptôme clé de la dépression majeure. Elle se manifeste par des éveils nocturnes répétés, de façon caractéristique par un réveil anormalement précoce et une diminution de la latence du sommeil paradoxal. L'anxiété au contraire consiste en une difficulté d'endormissement liée à une tendance marquée à la rumination ainsi qu'en de multiples éveils nocturnes sans anomalies du sommeil paradoxal [3] [21].

2.3.7. Les insomnies liées à une pathologie physique

Certaines pathologies peuvent être responsables de l'insomnie. Les causes organiques sont de plus en plus fréquentes à un âge avancé : les pathologies douloureuses (maladies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde ou la fibromyalgie), l'hyperthyroïdie, l'épilepsie, les cardiopathies, les troubles respiratoires, le reflux gastro-oesophagien, les neuropathies dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer), etc [21]. L'insomnie peut être aussi associée à d'autres troubles du sommeil :

- le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) : il est défini par un nombre d'apnées (arrêt complet du flux aérien pendant plus de 10 secondes) ou d'hypopnées (réduction des flux aériens) supérieur à 10 par heure de sommeil. Il est caractérisé par un ronflement sonore et une somnolence fréquente pendant la journée. La désaturation en oxygène engendrée par ce syndrome est responsable d'une mauvaise qualité de sommeil et de complications avec augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle durant le sommeil. Ce trouble du sommeil peut être la cause de l'insomnie.

- le syndrome des jambes sans repos (SJSR) : il est caractérisé par un besoin impérieux de bouger les jambes associé à des sensations désagréables dans les jambes : fourmillements, picotements, brûlures. Il apparaît en particulier lors des périodes de repos ou d'inactivité. Ce trouble est calmé par le mouvement et en particulier la marche durant la nuit ce qui entraîne une insomnie [8].

2.3.8. Les insomnies liées à un médicament ou une substance perturbant le sommeil

L'insomnie due à un médicament ou à une substance peut se produire pendant la période d'utilisation du produit ou lors de son arrêt, avec :

- des psychostimulants : caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.
- des dépresseurs du système central : les hypnotiques ou les anxiolytiques pris contre les troubles du sommeil, avec une tolérance au produit ou un rebond dû à la suppression de celui-ci.
- des effets secondaires de médicaments prescrits à dose thérapeutique [22] :
 - les médicaments antiparkinsoniens (lévodopa, bromocriptine, amantadine),
 - les médicaments cardio-vasculaires (bêtabloquants et inhibiteurs calciques),
 - les médicaments de l'asthme (théophylline et bêta 2 stimulant),

- les médicaments hormonaux (hormone thyroïdienne),
- les médicaments antidépresseurs (imipraminique, IMAO, sérotoninergique),
- les médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes).

- des aliments ou des substances toxiques. L'alcool peut favoriser l'endormissement mais il rend le sommeil plus léger avec de nombreux éveils nocturnes et un réveil précoce. Le sommeil lent profond est diminué et il y a une abolition du sommeil paradoxal [5] [21].

Comment le médecin diagnostique-t-il l'insomnie chez un patient ?

2.4. Diagnostic de l'insomnie

Le diagnostic de l'insomnie est essentiellement clinique comprenant obligatoirement un interrogatoire systématique et détaillé, des tests complémentaires ainsi que la tenue d'un agenda du sommeil. Ce bilan diagnostique permet de préciser le type d'insomnie et de rechercher certains facteurs étiologiques.

2.4.1. Questionnaires sur le sommeil

Le médecin recueille des informations cliniques indispensables à la prise en charge de l'insomnie. Il s'agit d'un interrogatoire portant sur les paramètres cliniques de l'insomnie et son évaluation. Le médecin cherche à connaître les aspects nocturnes (difficultés d'endormissement ou éveils nocturnes ...) et diurnes (fatigue, irritabilité ...) de l'insomnie. Il essaye d'identifier les facteurs physiques de l'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil, les facteurs d'hyperstimulation, etc. ... qui pourraient causer l'insomnie. Le médecin recherche les symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés, comme les apnées ou un besoin de bouger les jambes durant la nuit. Il recherche une pathologie associée qui peut être la cause de l'insomnie comme des troubles thyroïdiens ou cardiaques. Le médecin détecte aussi l'usage de substances perturbant le sommeil : médicaments, alcool, substances illicites [21].

En complément, divers auto-questionnaires peuvent être utilisés pour compléter l'approche clinique et aider à préciser si l'insomnie est associée ou non à un trouble mental :

- test d'anxiété de Spielberger : une note égale ou supérieure à 55 indique une anxiété marquée d'autant plus importante que la note est plus élevée. L'anxiété est une cause importante d'insomnie.

- test de Beck : permet de mesurer le niveau de dépression. Elle est cliniquement significative à partir de 15. Dans toutes les dépressions, un symptôme d'insomnie est présent.

Les tests d'anxiété ou de dépression pourront être passés à plusieurs reprises au cours de l'évolution de l'insomnie pour vérifier l'efficacité du traitement.

- échelle de somnolence d'Epworth (cf. annexe 1) : permet de préciser le degré de somnolence diurne et ainsi de visualiser l'aspect diurne de l'insomnie. La somnolence est jugée anormale avec un score dépassant 10 et ce d'autant plus que le score est plus élevé [9].

Ainsi le diagnostic d'insomnie reste essentiellement un diagnostic clinique, fondé sur une plainte subjective des patients.

2.4.2. L'agenda du sommeil

L'agenda du sommeil (cf. annexe 2) est un outil primordial pour l'évaluation de l'insomnie. C'est un calendrier sur lequel l'insomniaque note jour après jour différentes informations concernant la qualité de ses nuits.

L'insomniaque complète l'agenda tous les jours pendant 10 à 15 jours pour bien visualiser les rythmes et habitudes des jours de semaine et du week-end, avant d'initier un traitement. Idéalement il continue à le compléter pendant toute la durée du traitement. Le matin au réveil il décrit le déroulement de la nuit et le soir il y reporte ce qui s'est passé dans la journée.

Il doit préciser les points suivants le matin :

- noter le moment où il s'est mis au lit par une flèche vers le bas même si ce n'est pas pour dormir tout de suite mais pour regarder la télévision

- mettre une flèche vers le haut pour indiquer l'horaire définitif de lever

- hachurer la zone qui correspond au sommeil. Si la personne se réveille au milieu de la nuit et qu'elle a du mal à se rendormir, elle peut interrompre sans être très précise la zone hachurée le temps de l'éveil

- si la personne s'est levée au cours de la nuit, elle doit l'indiquer par une flèche vers le haut et une flèche vers le bas au moment où elle se recouche

- l'insomniaque précise aussi la qualité de sa nuit et celle de son réveil

- il doit aussi indiquer s'il a pris des médicaments avant le coucher (spécialité et dose), et si quelque chose a pu perturber son sommeil comme avoir mal à la tête, avoir de la fièvre

...

La personne doit à nouveau remplir l'agenda le soir :

- elle doit indiquer si durant la journée elle a réalisé une sieste et la durée de la sieste grâce au même système de hachure qu'elle utilise pour la nuit
- elle note aussi la forme globale dans la journée
- elle peut aussi préciser les événements heureux ou stressants de la journée

Pour remplir l'agenda il faut 5 minutes par jour mais c'est un outil essentiel qui permet ensuite au médecin, comme à l'insomniaque, d'avoir une idée plus précise sur la nature et la sévérité de l'insomnie. L'interprétation de l'agenda va permettre de fournir de nombreuses informations. Ordinairement, les horaires de coucher et de lever doivent se situer dans une tranche régulière. Si on observe de trop grandes différences d'horaires au coucher ou au lever, notre horloge interne peut être perturbée. L'agenda permet aussi de calculer le délai d'endormissement c'est-à-dire le moment où l'on éteint la lumière et celui où l'on dort. On considère qu'un bon dormeur s'endort en moins d'une demi-heure. Grâce à cet outil, on va aussi pouvoir mesurer l'efficacité du sommeil (rapport entre le temps de sommeil et le temps passé au lit). On considère qu'un bon dormeur a un score de 95 % ce qui signifie qu'il se met au lit, qu'il s'endort, puis se réveille et se lève. Il ne fait pas d'autres activités au lit et ne va pas au lit pour attendre de s'endormir. L'agenda va aussi aider la personne à prendre conscience du lien qui existe entre les éléments de la journée et la qualité de son sommeil. Par exemple certaines personnes peuvent avoir une plainte d'insomnie avec difficulté d'endormissement notamment le dimanche soir en raison de l'anxiété provoquée par le fait de retourner au travail le lendemain. L'agenda met en évidence d'autres situations de la vie courante qui semblent apparemment anodines : par exemple, la personne pourra se rendre compte que le fait de pratiquer un sport le soir peut entraîner des difficultés à s'endormir.

La comparaison des données de l'agenda du sommeil avec celles recueillies lors du diagnostic clinique permet de discuter des habitudes du patient, de fixer des objectifs de traitement et de suivre l'évolution des troubles [17] [21].

2.4.3. L'actimétrie

Ceci est un outil utilisé dans les centres d'exploration du sommeil. Il n'est pas indiqué en première intention. L'actimétrie peut aider à clarifier la sévérité de l'insomnie en complément de l'agenda du sommeil.

L'actimètre est un bracelet de la grosseur d'une montre qui se porte au poignet non dominant (gauche pour les droitiers). Il utilise un capteur électrique qui enregistre les accélérations liées aux mouvements. L'actimètre se porte jour et nuit pendant plusieurs jours. Il permet de repérer les horaires d'endormissement et de réveil, et d'apprécier l'existence d'éveils au cours de la nuit [9] [21].

2.4.4. La polysomnographie

L'examen polysomnographique est l'examen du sommeil le plus complet (cf. chapitre 1.2.1). Dans l'insomnie, il n'est pas indiqué en première intention car il n'apporte d'autres informations que la confirmation d'un sommeil de mauvaise qualité. Cependant le médecin spécialiste du sommeil peut l'utiliser lorsque sont suspectés des troubles associés à l'insomnie :

- troubles du sommeil liés à la respiration (ronflements, somnolence diurne),
- mouvements périodiques des membres (signalés par le conjoint)
- somnolence diurne marquée
- insomnie paradoxale [4] [21].

Cet examen est généralement réalisé à l'hôpital : les personnes dorment dans une chambre d'enregistrement de l'hôpital. L'examen polysomnographique peut être aussi réalisé à domicile : c'est le cas au CHU de Nancy depuis 2011. Un infirmier vient poser des électrodes sur le patient avant l'heure du coucher. Le lendemain, il débranche le patient et envoie par internet les résultats au laboratoire du sommeil, au moyen d'une carte flash. Les médecins interprètent alors le résultat et posent le diagnostic à l'hôpital [24].

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.1.3, le sommeil a un rôle important dans le fonctionnement de l'organisme. De plus selon la définition de l'insomnie du chapitre II.2.1, il y a une plainte diurne. Ainsi l'insomnie doit avoir des conséquences pour la personne. Quelles sont-elles ?

2.5. Les conséquences de l'insomnie

Une insomnie aiguë entrainera une nervosité, des difficultés de concentration, une irritabilité. Ce sont les éléments retenus dans la définition des éléments diurnes de l'insomnie.

En revanche une insomnie chronique qui dure depuis plus longtemps aura des effets plus préoccupants sur la santé qu'une insomnie de courte durée. Le Professeur Billiard dans [3] indique qu'une étude menée auprès du personnel de la base américaine de San Diego a montré que les sujets insomniaques avaient moins de promotions, des salaires inférieurs, bénéficiaient moins souvent d'un nouvel engagement et étaient plus souvent hospitalisés que leur collègues bon dormeurs. D'autres études ont aussi montré qu'au travail, les insomniaques étaient plus souvent absents, faisaient plus d'erreurs et avaient plus d'accidents [7]. De plus la somnolence au volant est impliquée dans un accident sur trois sur l'autoroute et il s'agit de la première cause de mortalité sur autoroute [25]. L'insomnie chronique a aussi des conséquences sur la santé mentale. En effet, le risque de développer une dépression est quatre fois plus élevé. Dans le cadre d'une dépression, l'insomnie peut précéder la dépression et être encore présente alors que la dépression a disparu, elle peut aussi être une cause de rechute en dépression. L'insomnie aurait aussi un impact dans le développement des maladies cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinales et rhumatologiques. De plus il existerait une diminution des défenses contre les infections et un métabolisme perturbé avec un risque accru d'obésité et de diabète [3] [7].

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. Elle se caractérise par des troubles de l'endormissement et/ou du maintien du sommeil. Il y a différents types d'insomnies avec des conséquences néfastes pour l'individu. Aujourd'hui le médecin dispose de différents outils pour les diagnostiquer. Quels sont les traitements pharmacologiques disponibles pour soigner l'insomnie ?

**2ème PARTIE :
LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
DE L'INSOMNIE**

En France en 2005, 7,2 % des Français déclarent avoir eu recours à des hypnotiques au cours des douze derniers mois pour faciliter leur sommeil. Cela correspond à 9 % des femmes et 5,3% des hommes. C'est aussi parmi les personnes âgées que l'on retrouve le plus de consommateurs de ces substances ce qui est en corrélation avec les plaintes de sommeil qui se retrouvent davantage chez les femmes et les personnes âgées comme nous l'avons vu précédemment. Il est à noter qu'en 2005 la consommation d'hypnotiques chez les 15-75 ans en Lorraine représente 6,6% de la population [26]. La consommation des hypnotiques est chiffrable en millions de boîtes par an. Une utilisation aussi importante nécessite de bien connaître les hypnotiques. Comment agissent-ils et quelles sont les différentes classes pharmacologiques dans le traitement de l'insomnie ?

1. Les traitements classiques

Les hypnotiques sont des médicaments qui visent à traiter l'insomnie en induisant et en maintenant un sommeil le plus proche possible du sommeil physiologique. L'hypnotique idéal devrait permettre d'induire et de maintenir, sans effet secondaire, un sommeil normal. Il devrait posséder les qualités suivantes :

- induire le sommeil rapidement ;
- respecter l'organisation interne du sommeil avec diminution des éveils au cours du sommeil ;
- respecter le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal ;
- assurer un réveil sans somnolence (élimination complète) ;
- ne pas induire de phénomène de dépendance.

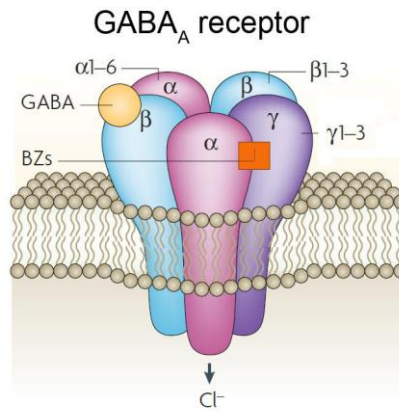
Or cet hypnotique idéal n'existe pas encore. Le choix de la prescription de l'hypnotique se fait donc sur la balance avantages/inconvénients parmi les somnifères disponibles. Dans les insomnies avec difficultés d'endormissement, on utilisera des somnifères avec une action rapide et brève. Dans les insomnies avec éveil précoce, on utilisera des somnifères à action retardée [27] [5].

1.1. Les barbituriques

Les barbituriques ont été très utilisés comme hypnotiques comme le butobarbital qui a été retiré du marché. Ils ne sont plus utilisés comme tels aujourd'hui car ils n'ont pas une efficacité supérieure aux benzodiazépines et présentent de nombreux effets indésirables. De nombreux produits ont été retirés du marché car ils pouvaient générer des intoxications graves lors de prises massives et sont fortement inducteurs enzymatiques. Aujourd'hui ils sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie et dans l'anesthésie générale [27] [5].

1.2. Les benzodiazépines hypnotiques

La transmission GABAergique est une des principales cibles dans le traitement des insomnies. En effet le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur comme nous l'avons vu précédemment (cf. paragraphe I.1.5). Il possède deux récepteurs : GABA-A, qui contrôle un canal chlore, et GABA-B, qui contrôle un canal potassium. Les benzodiazépines (BZD) ont pour cible le récepteur GABA de type A au niveau cérébral. Le récepteur GABA-A est un complexe comportant cinq sous-unités autour d'un canal chlore. Il existe plusieurs configurations des cinq sous-unités formées de sous-unités protéiques alpha, bêta et gamma. La sous-unité bêta constitue le site de fixation du GABA. La sous-unité alpha constitue le site de fixation des BZD. La grande majorité des sous-unités alpha sont constituées par alpha 1 (appelées aussi récepteurs BZD de type I ou oméga I) qui a un effet hypnotique et qui est l'effet recherché. Les BZD se fixent à quatre des six types d'unités alpha (alpha 1, 2, 3 et 5) (appelées aussi récepteurs de type II ou oméga II), mais de façon non spécifique. La fixation simultanée d'une BZD sur son site et du GABA sur le GABA-A (site bêta) amplifie le passage du chlore à travers le canal. Ainsi les BZD augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore du récepteur et potentialisent les effets inhibiteurs du GABA au niveau central.



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Figure 13 : Schéma du récepteur GABA-A (BZs = benzodiazépines)

Source : <http://www.pharmacology.us/Faculty/TijaJacob> [28]

Les BZD ont donc des propriétés communes plus ou moins marquées :

- anxiolytiques ;
- myorelaxantes ;
- anticonvulsivantes ;
- sédatives et hypnotiques ;
- amnésiantes.

Les BZD vont augmenter la durée du sommeil et diminuer les éveils. Elles auront des cinétiques variables, ainsi suivant la plainte nocturne des BZD à plus ou moins longue durée d'action pourront être utilisées. Les BZD sont réparties en trois classes en fonction de leur demi-vie : courte (de 1 à 6 heures), moyenne (de 6 à 20 heures) ou longue (plus de 20 heures). Les BZD à durée d'action plus courte sont utilisées pour les problèmes d'endormissement alors que les produits à longue durée d'action sont plus indiqués pour les difficultés à maintenir le sommeil au cours de la nuit. Cependant elles modifient l'architecture du sommeil. Elles augmentent le stade 2, diminuent le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal. L'endormissement est donc plus facile, mais le sommeil est moins réparateur. Les études pour montrer l'efficacité des BZD ne dépassaient pas les quatre semaines. Des études ont montré qu'une administration chronique était inefficace [9].

Les BZD sont donc utilisées pour soulager rapidement une insomnie aiguë ou une anxiété [27] [29] [30].

1.3. Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

Compte tenu de la non-spécificité des BZD pour le sous-type alpha 1 qui peut entraîner des effets secondaires, d'autres médicaments plus spécifiques ont été recherchés.

La zopiclone (Imovane®) dont la structure est une cyclopyrrolone et le zolpidem (Stilnox®) dont la structure est une imidazopyridine sont deux médicaments de première intention de l'insomnie récemment mis sur le marché. Ils possèdent un mécanisme d'action et des effets proches des BZD sans avoir la même structure chimique, c'est pourquoi ils sont dits « apparentés aux benzodiazépines ». Ils se fixent sur les récepteurs aux BZD et agissent de façon agoniste mais ils se fixent à des ligands différents. De la même façon que les BZD, il est nécessaire qu'un GABA se fixe sur son récepteur et la fixation des deux molécules va amplifier le passage du chlore à travers le canal [27] [29].

La zopiclone est la première de ces molécules à avoir été mise sur le marché. Elle se lie de façon plus spécifique à la sous-unité alpha 1 que les BZD mais elle se lie tout de même encore aux trois autres sous-unités alpha au niveau d'un ligand différent des BZD. Elle ressemble encore beaucoup à une BZD et a une durée d'action de 6 heures. Le délai d'endormissement est diminué. La durée de sommeil total est augmentée, en augmentant le stade 2 du sommeil lent et selon les études elle diminue ou ne modifie pas le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal [30].

Le zolpidem est apparu après la zopiclone. Il se lie de façon spécifique à la sous-unité alpha 1 contrairement à la zopiclone. Sa durée d'action est plus courte : de 4 heures seulement, il n'agit que pendant la première partie de la nuit. Le délai d'endormissement est diminué. La durée de sommeil total est augmentée en augmentant le stade 2 du sommeil lent ainsi que le sommeil lent profond et en respectant le sommeil paradoxal [30].

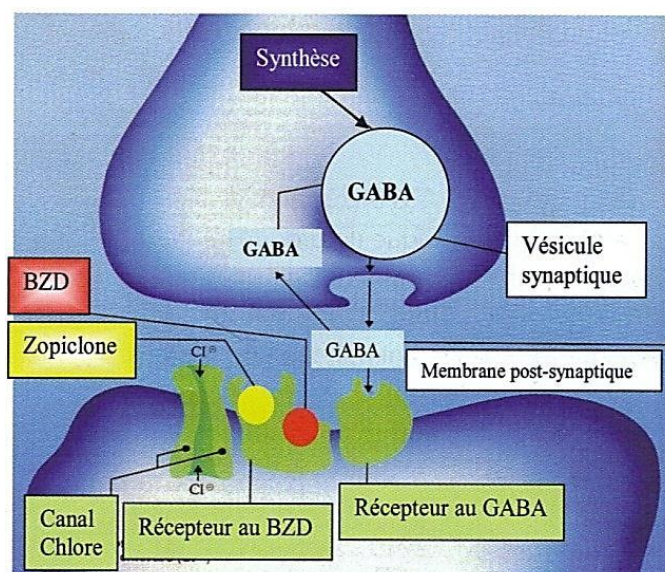


Figure 14 : Schéma du complexe GABA-A : la fixation de la benzodiazépine sur son récepteur ou de la zopiclone sur un autre site du récepteur à la BZD facilite l'action du GABA au niveau du canal chlore.

D'après : FAURE S. Hypnotiques. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 468, Novembre 2007, p. 46 [27]

1.4. Les antihistaminiques

Ils sont habituellement utilisés pour traiter les allergies mais certains possèdent des propriétés sédatives. Les antihistaminiques H_1 agissent au niveau des récepteurs histaminergiques de type H_1 par antagonisme spécifique et compétitif et empêchent l'effet de l'histamine au niveau des bronches, des vaisseaux et des intestins. Les antihistaminiques de 1^{ère} génération dits anticholinergiques sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique et sont donc sédatifs. Il existe deux classes d'antihistaminiques : les phénothiaziniques et les non phénothiaziniques. Ils n'entraînent pas d'accoutumance cependant ils ont aussi des effets atropiniques qui les contre-indiquent chez les personnes souffrant de glaucome à angle fermé et de troubles uréthro-prostatiques. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les sensations vertigineuses, la sécheresse de la bouche, les difficultés de concentration.

Certaines de ces molécules peuvent être disponibles sans ordonnance ce qui fait qu'elles sont très consommées. Cependant ces médicaments favorisent la somnolence durant le jour pouvant réduire le délai d'endormissement mais il n'y a pas de véritable amélioration du sommeil. De ce fait les antihistaminiques ne sont pas des produits de choix pour le traitement de l'insomnie [27] [31] [7].

1.5. Les antidépresseurs

Indépendamment de leur propriété antidépressive, certains antidépresseurs sont utilisés dans le traitement de l'insomnie pour leur propriété sédatrice. Les antidépresseurs employés dans l'insomnie sont surtout les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques à action sédatrice. Ils diminuent la recapture présynaptique de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine et augmentent la concentration intrasynaptique de ces neuromédiateurs.

L'effet hypnotique se fait sentir immédiatement, alors que l'effet antidépresseur n'apparaît qu'après quinze jours environ. L'avantage des antidépresseurs est qu'ils ne créent pas de dépendance et traitent la cause de l'insomnie chez les personnes dépressives.

Cependant ils sont plus délicats à manipuler que les BZD car ils ont de nombreux effets indésirables : effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, sueurs), prise de poids, levée de l'inhibition avec risque suicidaire... Ils sont donc réservés dans les cas d'insomnie liée à un état dépressif.

Les produits utilisés sont :

- les antidépresseurs imipraminiques : l'amitriptyline (Laroxyl®) ; la doxépine (Quitaxon®) ; la trimipramine (Surmontil®)
- la miansérine (Miansérine®)
- la mirtazapine (Norset®) [27] [3] [9].

1.6. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques sont les médicaments des symptômes psychotiques (agitation au cours des états maniaques, schizophréniques ...). Certains neuroleptiques ont une propriété sédatrice d'où leur emploi comme hypnotique. Cependant leur emploi doit être réservé dans les insomnies graves et résistantes, à des doses inférieures à celles des symptômes psychotiques. En effet les effets indésirables sont très importants : mouvements involontaires de la mâchoire, de la langue ; difficulté d'initiation des gestes volontaires type parkinsonien ... d'où leur utilisation très limitée dans l'insomnie.

Les produits utilisés sont les phénothiazines à chaîne aliphatique : la chlorpromazine (Largactil®) ; la lévomépromazine (Nozinan®) et la cyamémazine (Tercian®) [27] [3].

Tableau 1 : Principaux hypnotiques, données à partir de [32]

DCI	Spécialités	Présentation	Posologie moyenne	Durée maximale de prescription	Demi-vie	Liste
1 - Benzodiazépines hypnotiques						
Nitrazépam	Mogadon®	cp séc. 5 mg	½ à 1 cp	4 semaines	16 - 48 h	I
Loprazolam	Havlane®	cp séc. 1 mg	½ à 1 cp	4 semaines	8 h	I
Témazépam	Normison®	cp séc. 10 et 20 mg	½ à 1 cp	4 semaines	8-10 h	I
Lormétazépam	Noctamide®	cp séc. 1 et 2 mg	½ à 1 cp	4 semaines	10 h	I
Estazolam	Nuctalon®	cp séc. 2 mg	½ à 1 cp	4 semaines	17 h	I
Flunitrazépam	Rohypnol®	cp séc. 1 mg	½ à 1 cp	14 jours	16 - 35 h	I
2 - Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines						
Zolpidem	Stilnox®	cp séc. 10 mg	½ à 1 cp	4 semaines	2,4 h	I
Zopiclone	Imovane®	cp séc 7,5 mg cp 3,75 mg	½ à 1 cp	4 semaines	5 - 6 h	I
3 - Les antihistaminiques H₁ phénothiaziniques						
Alimémazine	Théralène®	cp séc. 5mg soluté buvable à 4 % sirop à 0,05%	1 à 4 cp, 5 à 20 gouttes de soluté buvable ou 10 à 40 ml de sirop			II
Prométhazine	Phénergan®	cp 25 mg	1 à 2 cp			
4 - Les antihistaminiques H₁ non phénothiaziniques						
Doxylamine	Donormyl®	cp séc. 15 mg cp eff. séc. 15 mg	½ à 1 cp		10 h	
Hydroxyzine	Atarax®	cp séc. 25 mg cp séc. 100 mg	50 à 100 mg/jour	12 semaines	13 - 20 h	I

1.7. La problématique des hypnotiques

Les BZD et apparentés sont les médicaments les plus utilisés dans le traitement de l'insomnie car ils sont très efficaces sur de courtes périodes et présentent des effets secondaires beaucoup moins gênants que les autres classes de médicaments comme les antihistaminiques H₁ ou antidépresseurs. Cependant la prise d'hypnotique n'est pas sans conséquence notamment lors d'une prise chronique supérieure à 1 mois et surtout chez la personne âgée.

1.7.1. Les français sont de grands consommateurs d'hypnotiques

En janvier 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a remis un rapport concernant la consommation des benzodiazépines en France [1]. En 2010, 134 millions de boîtes de BZD ont été vendues dont 50,2% d'anxiolytiques et 37,6% d'hypnotiques soit 3,8 % de la consommation totale de médicaments. Il s'agit d'un pourcentage élevé car ce sont des médicaments soumis à prescription médicale et qui ne sont pas destinés à des traitements chroniques. En effet 52% des sujets traités sont exposés plus de 2 ans à une BZD anxiolytique et hypnotique avec ou sans interruption. Ceci place la France comme deuxième consommateur d'hypnotiques après la Suède. De plus entre 2002 et 2009, la consommation des BZD hypnotiques et apparentés et le nombre de consommateurs sont restés stables. Bien que la consommation des BZD hypnotiques ait diminué, celle des hypnotiques apparentés aux BZD a augmenté. La zopiclone et le zolpidem représentent plus de 77% de la consommation des BZD hypnotiques et substances apparentées en 2010.

1.7.2. Les risques liés à l'usage chronique des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines

Les risques des BZD et des substances apparentées aux BZD sont connus, ils figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le risque est surtout présent après un traitement chronique.

A court terme, avec les BZD, une somnolence diurne et des sensations de vertiges peuvent survenir. On note aussi des troubles de la mémoire notamment des faits récents [7]. Après l'arrêt du traitement, un phénomène de rebond d'insomnie transitoire appelé insomnie de rebond peut survenir. Ils peuvent aussi altérer l'état de conscience des personnes. En effet

des études ont montré que le zolpidem pouvait provoquer des états de somnambulisme et des comportements automatiques [33]. 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 [9].

A moyen terme, une tolérance au produit apparaît. 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 des BZD semble diminuer avec un retour du temps d'endormissement et de la durée de sommeil du départ. 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 [7].

A long terme une dépendance aux BZD et apparentés apparaît avec un syndrome de sevrage en cas d'arrêt du traitement même lorsque celui-ci est pris à posologie normale qui est l'un des facteurs expliquant leur surconsommation. Le syndrome de sevrage se manifeste par : des troubles du sommeil, de l'irritabilité, de l'anxiété, etc. Le risque de dépendance est surtout favorisé par des traitements prolongés et par des BZD à élimination rapide (zolpidem, zopiclone) [34]. Il faut aussi noter que le zolpidem a été classé en 2002 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme psychotrope à risque d'abus [35].

Les substances apparentées aux BZD respectent davantage l'architecture du sommeil d'où leur plus grande utilisation. Mais, comme les BZD, elles ont aussi des effets secondaires bien que l'insomnie de rebond, la tolérance et la dépendance paraissent moins fréquentes [7].

1.7.3. Les risques liés aux interactions

La prise d'alcool est déconseillée avec les BZD et apparentés car l'effet sédatif sera majoré et il y aura une altération de la vigilance. L'association avec les dérivés morphiniques va aussi majorer le risque de dépression respiratoire qui peut être fatale [1] [32].

1.7.4. Les risques dans certaines situations

Les personnes âgées sont de grands consommateurs de BZD et apparentés. En effet selon la HAS, près d'une personne sur trois de plus de 65 ans consomme des somnifères [36]. Comme nous l'avons vu cette consommation n'est pas sans risque et en particulier chez les personnes âgées. Par une diminution des fonctions métaboliques liées à l'âge, il y a une

accumulation des métabolites actifs des BZD d'où un risque accru d'effets indésirables. Les effets indésirables seront identiques à ceux cités précédemment (troubles cognitifs, dépendance, ...) cependant ils auront d'autant plus de risque d'arriver que ces personnes sont souvent polymédiquées. Un des risques auquel il faut veiller chez la personne âgée est la chute à cause des somnifères liée aux troubles de la vigilance qui peut entraîner des fractures et notamment celle du col du fémur. En effet on compte chaque année environ 48 000 fractures du col du fémur et entre 12 et 20 % des personnes décèdent dans l'année suivant la fracture [37].

De plus, plusieurs études montrent un lien entre une prise prolongée de BZD et la survenue de démences dont la maladie d'Alzheimer. La dernière étude publiée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) chez des individus âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 15 ans montre que ceux consommant des BZD ont environ 50 % de plus de risque de développer une démence comparé à ceux qui n'en ont jamais consommé. Cependant on ne peut pas affirmer qu'il y ait un lien de cause à effet, mais il faut être prudent [38].

Il faut aussi noter que la survenue d'accidents de la route est augmentée par les BZD aussi bien chez le sujet âgé que chez les jeunes conducteurs. On a pu estimer que 1,03 % des accidents de la route survenant en France étaient dus aux BZD [1].

La zopiclone et le zolpidem sont les molécules hypnotiques les plus récentes. Elles datent respectivement des années 1984 et 1987. Elles se fixent de manière plus spécifique sur les récepteurs, présentent moins d'effets secondaires que les benzodiazépines et respectent d'avantage l'architecture du sommeil. Néanmoins il existe toujours des effets indésirables et il ne s'agit toujours pas de l'hypnotique idéal. Quelles sont les nouveautés sur le marché, récemment parues ou à paraître, qui pourraient apporter quelque chose de plus par rapport aux produits actuels ?

2. Les nouvelles générations d'hypnotiques

Aujourd'hui il existe de nombreuses classes d'hypnotiques, ceux apparentés aux benzodiazépines étant les plus récents et se rapprochant le plus de l'hypnotique idéal sans l'être pour autant. De nouvelles molécules viennent donc d'apparaître récemment et d'autres sont en cours de développement pour permettre des alternatives à l'utilisation des anciens hypnotiques.

2.1. Les molécules apparentées aux benzodiazépines non commercialisées en France

Le **zaleplon (Sonata®)** est commercialisé aux USA et au Canada mais il n'a pas reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Il s'agit d'un hypnotique de la famille des pyrazolopyrimidines, c'est une molécule apparentée aux benzodiazépines. Elle a une affinité sélective pour la sous-unité alpha 1 du récepteur GABA-A, mais elle est moins forte que celle du zolpidem. Ce qui rend cette molécule intéressante est qu'elle a une action très rapide avec une concentration maximale d'une heure ainsi qu'une demi-vie d'élimination très courte qui est aussi d'environ une heure. Ainsi par sa demi-vie très courte, elle limite les effets résiduels que l'on peut trouver avec les autres benzodiazépines ou apparentés. Le zaleplon entraîne un raccourcissement de la latence d'endormissement, mais n'entraîne pas de modification des stades de sommeil lent et du sommeil paradoxal. Il est utilisé dans les insomnies avec difficultés d'endormissement sur de courte durée. Une étude a été menée pendant 35 jours et n'a pas montré de tolérance au zaleplon. La dose recommandée est de 10 mg chez l'adulte et de 5 mg chez le sujet âgé [30].

L'**indiplon** fait aussi partie de la famille des pyrazolopyrimidines. Elle a un mécanisme d'action semblable au zaleplon. Cependant l'indiplon a une affinité beaucoup plus forte pour la sous-unité alpha 1 que le zaleplon et donc une supériorité dans l'efficacité thérapeutique. Cette molécule agit aussi au niveau de l'endormissement et non pas des troubles du sommeil survenant au milieu de la nuit. C'est pourquoi il a été développé une forme à libération immédiate (10 et 5 mg) pour traiter l'insomnie d'endormissement. Il a été développé en même temps une forme à libération modifiée (15mg), qui consiste en une libération immédiate d'indiplon puis une libération contrôlée dans le but de traiter les difficultés de maintien du sommeil. Cependant la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la forme à libération

immédiate mais a demandé des études complémentaires en mai 2006 pour la forme à libération prolongée. Le développement de l'indiplon est donc suspendu pour le moment [30].

Nous avons vu que le zolpidem (Stilnox®) avait une durée d'action courte de 4 heures et qu'il agissait seulement durant la première partie de la nuit sur des difficultés d'endormissement (cf. paragraphe II.1.3). Suivant le même raisonnement que l'indiplon, une forme à libération modifiée a été développée. Comme le zolpidem est peu efficace pour traiter les difficultés de maintien du sommeil, la forme CR ou controlled release (libération contrôlée) a été développée. C'est un comprimé à double couche (5 et 7,5 mg de zolpidem soit 12,5 mg) : la première couche aura l'effet inducteur du sommeil et la seconde aura une libération prolongée. La durée d'action de la nouvelle forme galénique est entre 6 et 8 heures. Le **zolpidem CR** est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom d'**Ambien CR®** mais il n'a pas d'AMM en France [30]. Il faut aussi noter que le zolpidem est une molécule dont le brevet est détenu par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis. Le brevet du Stilnox® (zolpidem) est tombé en France en 2004 et celui de l'Ambien® aux Etats-Unis est tombé en 2007. Il s'agissait du troisième produit du laboratoire français. Suite à la perte de ce brevet, des versions génériques vont concurrencer le princeps et entraîner une perte de chiffre d'affaire pour le groupe pharmaceutique. C'est pourquoi en septembre 2005, il a mis sur le marché Ambien CR® qui va induire le sommeil et aider à le maintenir. Le brevet d'Ambien CR® est protégé jusqu'en 2019 est permet de limiter la baisse du chiffre d'affaire suite à la perte du brevet sur le zolpidem [39].

La zopiclone est une forme racémique qui contient à la fois l'énantiomère S qui agit sur le GABA-A et l'énantiomère R qui est moins efficace. Il a donc été développé l'**eszopiclone** qui n'est plus une forme racémique mais seulement l'énantiomère S de la zopiclone. Cette molécule est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom commercial **Lunesta®** depuis mars 2005. La posologie recommandée est de 2 mg, elle est diminuée à 1 mg chez le sujet âgé et peut être portée à 3mg. L'eszopiclone présente des avantages par rapport à la zopiclone : elle a un début d'action plus rapide, elle a moins d'effets résiduels le matin et présente moins de risque de dépendance. On retrouve aussi le principal effet secondaire de la zopiclone qui est un goût métallique désagréable. Des études ont été menées par rapport à un placebo et ont montré que la molécule améliore nettement le délai d'endormissement, la durée totale du sommeil, et réduit le nombre d'éveils. On a aussi étudié son efficacité et sa sécurité sur un essai clinique de 6 mois. L'eszopiclone a amélioré la qualité du sommeil, réduit le temps d'endormissement ainsi que le nombre d'éveils durant les 6 mois ce qui montre l'absence de la diminution de l'efficacité du produit au cours de ces 6 mois et donc de tolérance. Il faut

aussi noter que la FDA a donné l'autorisation pour une utilisation de l'eszopiclone dans le traitement de l'insomnie chronique aux Etats-Unis : c'est la première molécule à avoir reçu une autorisation pour le traitement de l'insomnie chronique. En France il n'y a pas d'AMM pour cette molécule, les autorités ont jugé que l'eszopiclone n'est pas meilleure que la zopiclone [30].

2.2. Les molécules ayant à la base d'autres indications que le traitement de l'insomnie

Nous avons vu que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur et que la transmission GABAergique est une des principales cibles dans le traitement des insomnies. En effet les BZD et les molécules apparentées aux BZD agissent sur la transmission du GABA. Actuellement, des molécules ayant une action sur la transmission GABAergique mais sans indication dans l'insomnie commencent à être utilisées comme hypnotique. Ces molécules ont été développées initialement dans le traitement de l'épilepsie.

La **gabapentine (Neurontin®)** est une molécule commercialisée comme anti-épileptique ainsi que dans les douleurs neuropathiques périphériques depuis 1994. C'est un acide aminé de structure proche de celle du GABA, dont le mécanisme d'action est encore mal connu mais qui ne se lie pas aux récepteurs GABA-A ou GABA-B [32]. La gabapentine augmente la synthèse du GABA en stimulant l'enzyme glutamate décarboxylase qui catalyse la synthèse du GABA à partir du glutamate. Le GABA synthétisé est ensuite libéré dans la synapse par un transport inverse des transporteurs du GABA qui le libèrent à l'extérieur de la cellule dans la synapse. De plus on a pu identifier que le site d'action de la gabapentine se situe au niveau de la sous-unité alpha 2-delta des canaux calciques voltage-dépendants. L'interaction de la gabapentine avec le canal calcique limite l'entrée de calcium dans la terminaison nerveuse. Le blocage des canaux calciques voltage-dépendants va entraîner une diminution de la libération des neurotransmetteurs excitateurs et donc des phénomènes de dépolarisation [40]. Ainsi la gabapentine commence à être essayée comme hypnotique. Des études ont montré qu'elle améliore la qualité du sommeil en diminuant la durée de l'endormissement et des enregistrements polysomnographiques ont montré que la gabapentine augmente le sommeil profond [41]. Cette molécule n'entraîne pas de dépendance ni de tolérance à la différence des BZD et des molécules apparentées aux BZD [9].

La **prégabaline (Lyrica®)** est une molécule proche de la gabapentine. Elle est aussi commercialisée comme anti-épileptique ainsi que dans les douleurs neuropathiques périphériques depuis 2004. De plus elle a obtenu en 2006 une extension d'AMM dans le traitement des Troubles Anxieux Généralisés (TAG) chez l'adulte [32]. La prégabaline est aussi une molécule de structure proche de celle du GABA mais avec une analogie supérieure à celle de la gabapentine. Son mécanisme d'action est identique à celui de la gabapentine. Elle a une affinité plus forte que la gabapentine pour la sous-unité alpha 2-delta des canaux calciques voltage-dépendants. Elle bloque aussi l'entrée du calcium dans la terminaison nerveuse du neurone présynaptique et empêche la libération des neurotransmetteurs et donc les phénomènes de dépolarisation. De plus la prégabaline augmenterait la synthèse du GABA suivant le même mécanisme que la gabapentine [42]. Des études ont montré que de la même façon la prégabaline réduit le temps d'endormissement et augmente le sommeil à ondes lentes [43]. De plus elle a une AMM dans le traitement des TAG, avec une action sur la composante anxieuse qui est intimement liée à ce trouble du sommeil comme nous l'avons vu précédemment (cf. paragraphe I.2.3.6) et donc être un traitement efficace dans l'insomnie associée à de l'anxiété.

La **tiagabine (Gabitril®)** est aussi commercialisée comme antiépileptique depuis 1996. Son mode d'action est différent de celui de la gabapentine et de la prégabaline. C'est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA. Il inhibe le transporteur du GABA nommé GAT au niveau neuronal et glial empêchant ainsi sa recapture et de ce fait élève la concentration cérébrale du GABA et donc de neurotransmetteur inhibiteur [32]. De la même façon, des études ont montré que chez des adultes souffrant d'insomnie primaire, la tiagabine a significativement augmenté le sommeil à ondes lentes et a diminué le temps d'endormissement de manière dose-dépendante par rapport au placebo [44].

Cette nouvelle génération d'antiépileptique commence à être utilisée comme hypnotique hors AMM. Des études sont en cours pour le traitement de l'insomnie avec ces médicaments. Elles ont permis de démontrer qu'ils réduisent la latence d'endormissement et qu'ils augmentent le sommeil profond [30]. Cependant il ne s'agit pas de traitement de première intention, ils s'utilisent de préférence comme traitement adjuvant dans une insomnie résistante ou pour aider au sevrage des benzodiazépines [9]. Toutefois il faut signaler que les études effectuées ont été réalisées par rapport à des placebos et non par rapport à un autre hypnotique déjà existant et il est donc difficile de comparer leur efficacité aux anciennes molécules hypnotiques.

En dehors de ces molécules développées initialement dans le traitement de l'épilepsie et agissant sur le GABA, d'autres molécules peuvent être utilisées dans le traitement de l'insomnie sans en avoir l'indication.

L'**oxomémazine (Toplexil®)** est un sirop antihistaminique H1 indiqué dans le traitement des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne. C'est un sirop antihistaminique H1 ayant des propriétés antitussives, sédatives, antiallergiques et des effets anticholinergiques. C'est pourquoi il est aussi contre-indiqué chez les personnes souffrant de glaucome à angle fermé et de troubles uréthro-prostatiques. Ainsi de par ses propriétés antihistaminiques, le sirop à base d'oxomémazine peut être utilisé pour traiter une insomnie chez certaines personnes en dehors de ses indications antitussives. Tout comme les antihistaminiques H1 sédatifs, l'oxomémazine favorise la somnolence diurne et des précautions d'emploi doivent donc être prises notamment pour les conducteurs et les utilisateurs d'engins [32].

L'**oxybate de sodium (Xyrem®)** est indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. L'oxybate de sodium est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate (GHB), un dépresseur du système nerveux central. L'oxybate de sodium suit le régime des stupéfiants avec une prescription initiale hospitalière réservée aux neurologues et aux médecins en centre du sommeil. Son renouvellement n'est pas restreint et sa dispensation est réalisée dans une pharmacie à usage intérieur [32]. Les patients présentant une narcolepsie avec cataplexie ont montré un endormissement extrêmement rapide inférieur à la latence d'endormissement normale de 15 à 30 minutes. De plus la personne s'endort rapidement en sommeil paradoxal [5]. Or comme nous l'avons vu précédemment (cf. paragraphe I.1.2.4), chez une personne normale, le premier épisode de sommeil paradoxal de la nuit ne commence jamais avant qu'une période de sommeil lent de soixante minutes au moins ne se soit écoulée. Ainsi l'oxybate de sodium a pour propriété d'être dépresseur du système nerveux central, réduit la somnolence diurne excessive et la cataplexie chez les patients narcoleptiques et modifie l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté. Il est administré avant le sommeil nocturne, il augmente la durée du sommeil lent profond ainsi que la latence du sommeil, tandis qu'il réduit les endormissements en sommeil paradoxal [32]. L'oxybate de sodium a été envisagé dans le traitement des troubles du sommeil des personnes atteintes de fibromyalgie. En effet les personnes atteintes de fibromyalgie ont des douleurs diffuses dans tout le corps, souvent associées à une grande fatigue et à des troubles du sommeil. Une étude internationale a montré que les patients atteints de fibromyalgie traités par l'oxybate de sodium ont eu une amélioration significative

de la douleur ainsi que de la qualité du sommeil. En effet, une diminution des perturbations du sommeil améliore la douleur chronique typique de la fibromyalgie [45]. Cependant le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a indiqué que l'oxybate de sodium ne sera pas recommandé en tant qu'option thérapeutique contre la fibromyalgie chez le sujet adulte malgré les résultats des études de phase III pour cette indication [46].

Le **cannabis ou chanvre** (*Cannabis sativa* L.) est utilisé depuis près de 5000 ans comme plante médicinale. Aujourd'hui elle est surtout employée pour ses propriétés alimentaires (appâts pour la pêche, nourriture pour les oiseaux), dans le textile, dans la fabrication des matériaux de construction, la cosmétique ... En dehors de ces utilisations, le chanvre est aussi consommé pour son usage récréatif. Le cannabis est donc interdit en France depuis 1925 à cause de ses propriétés psychotropes et du risque de dépendance psychique lors d'une utilisation chronique. Le chanvre renferme différents composés appelés cannabinoïdes dont un possède des effets psychoactifs : le delta-9-tétrahydrocannabinol (ou THC). Le THC possède de nombreuses propriétés en plus de ses effets psychoactifs notamment analgésiques, myorelaxantes, antiémétiques, orexigènes... De ce fait le cannabis est employé pour un usage médical dans certains pays dans une variété de pathologies. Les propriétés sédatives des cannabinoïdes sont connues depuis de nombreuses années mais peu de recherches ont été réalisées en raison de leur prohibition. Ainsi des études récentes ont permis de confirmer certaines de ces propriétés. Elles ont montré que des patients ayant reçu du dronabinol (nom du THC de synthèse) pour le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie ont signalé l'apparition d'états de fatigue comme un effet secondaire du traitement. Ces effets secondaires dans le traitement antiémétique peuvent donc devenir un bénéfice dans le traitement de troubles du sommeil [47]. D'autres études ont montré qu'il permet d'améliorer le sommeil [48] [49]. Ainsi l'usage médical du cannabis est réalisé aux Pays-Bas, en Allemagne, en Finlande et certains Etats américains mais reste cependant exceptionnel en France. Il ne peut se faire sous forme de cannabis fumé car il augmente le risque de cancer du poumon de façon plus importante que le tabac. C'est pourquoi il est utilisé sous forme de spray ou de capsule. Le dronabinol (Marinol®) est du THC de synthèse sous forme de capsule, disponible en France seulement sous Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative, prescrit dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses [47]. Dans l'alternative d'autres traitements n'ayant pas été efficaces chez des personnes insomniaques, le dronabinol pourrait être utilisé car il présente des effets sédatifs et le THC améliore le sommeil. Enfin, les patients souffrant du syndrome

des jambes sans repos (SJSR) ont un besoin impérieux de bouger les jambes avec une nette aggravation durant la nuit ce qui dégrade la qualité de leur sommeil et peut entraîner une insomnie chronique. Or il a été montré qu'une des causes possibles du SJSR serait une carence dopaminergique [8]. Etant donné que le THC augmente la libération de dopamine [47], son utilisation pour traiter et soulager le SJSR pourrait être envisagée, améliorant ainsi la qualité du sommeil des patients.

2.3. Les molécules agissant sur les récepteurs de la mélatonine

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.1.4, la mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale située dans le cerveau dont la sécrétion est induite par l'obscurité. Elle est impliquée dans la synchronisation des cycles de sommeil et la régulation des rythmes biologiques. Les taux sanguins en mélatonine augmentent en début de soirée et atteignent leur valeur maximale au milieu de la nuit entre 2 et 5 heures pour favoriser le sommeil puis diminuent régulièrement pour être à une valeur minimale au cours de l'après-midi. Cependant chez le sujet âgé, la sécrétion de mélatonine ainsi que le pic de concentration sont retardés, provoquant des insomnies. Pour mimer la production endogène de mélatonine, il a été développé un agoniste sélectif des récepteurs de la mélatonine et de la mélatonine à libération prolongée [50].

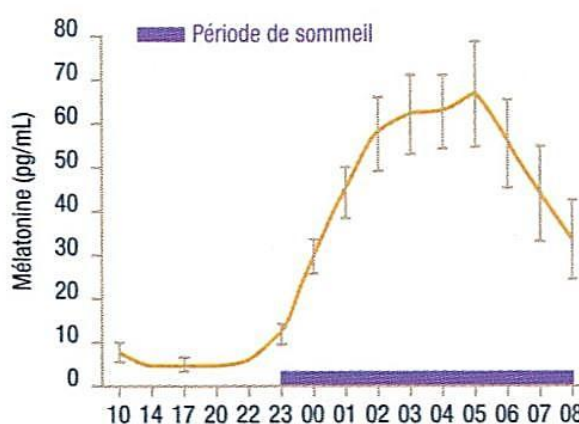


Figure 15 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de mélatonine.

D'après : FAURE S. Une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 475, Juin 2008, p. 8 [50]

La mélatonine possède trois récepteurs : MT1, MT2 et MT3. Les récepteurs MT1 et MT2 sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil. Les récepteurs MT3 ne sont pas impliqués dans le processus sommeil-veille [30].

Le **rameltéon** est commercialisé sous le nom de **Rozerem®** par le laboratoire Takeda aux Etats-Unis pour le traitement des insomnies d'endormissement et il est le second médicament à avoir eu l'autorisation de la FDA à être utilisé de façon chronique comme l'eszopiclone (Lunesta®) dans le traitement de l'insomnie. Cependant il n'a pas l'AMM en France. C'est un agoniste sélectif des récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2. Sur trois études, une seule a montré qu'il réduit le temps d'endormissement d'une dizaine de minutes, mais qu'il n'a pas d'effet sur le sommeil du milieu de la nuit comparé à un placebo. La dose recommandée est de 8 mg par jour à prendre environ 30 minutes avant le coucher car le rameltéon atteint son pic de concentration entre 30 minutes et 1 heure 30. Cependant il est rapidement éliminé avec une demi-vie d'élimination comprise entre 1 et 2,5 heures. C'est pourquoi son action est limitée à l'endormissement. De plus il est conseillé de le prendre à distance d'un repas gras qui ralentirait son absorption. Le rameltéon semble dépourvu des effets indésirables des BZD tels que la dépendance, le sevrage ou le rebond d'insomnie [30]. Cependant les essais ont mis en évidence d'autres effets indésirables tels que la somnolence, la fatigue et notamment des effets propres au rameltéon : l'hyperprolactinémie. De plus des effets cancérogènes ont été observés chez des animaux de façon dose-dépendante. C'est pourquoi la CHMP (comité des médicaments à usage humain) qui est l'équivalent européen de la commission d'AMM a émis des réserves du fait qu'un seul aspect de l'insomnie qui est le temps de l'endormissement a pu être traité. Aussi seule une étude du laboratoire Takeda a pu mettre en évidence cet aspect. C'est pourquoi la CHMP a considéré que les bénéfices du rameltéon ne sont pas suffisamment démontrés comparés aux risques identifiés [51] [52].

L'**agomélatine (Valdoxan®, Thymanax®)** du laboratoire Servier est un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine ainsi qu'un antagoniste des récepteurs 5HT2C de la sérotonine. En France l'agomélatine a une AMM depuis 2009 pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte [32]. Elle n'est pas indiquée dans le traitement de l'insomnie, mais comme le rameltéon, c'est un agoniste des récepteurs MT1 et MT2. Hors AMM cette molécule peut être utilisée dans le traitement de l'insomnie et notamment dans l'insomnie liée à la dépression car la dépression et l'insomnie sont toutes les deux fortement liées (cf. paragraphe I.2.3.6). En effet des études ont montré que l'agomélatine améliore l'endormissement ainsi que la qualité du sommeil par une synchronisation des rythmes circadiens en avançant la phase de sommeil grâce à la sécrétion de mélatonine. Comme pour

le rameltéon, l'agomélatine atteint son pic de concentration rapidement en 1 à 2 heures c'est pourquoi, il faut prendre un comprimé de 25 mg par jour au moment du coucher. De plus elle est aussi rapidement éliminée avec une demi-vie comprise entre 1 et 2 heures. C'est pourquoi ce produit n'agit que sur les problèmes d'endormissement. L'avantage de l'agomélatine est qu'elle n'altère ni la vigilance diurne, ni la mémoire et n'a pas d'effets de dépendance à la différence des BZD. Des effets cancérogènes ont été observés mais à des doses très importantes (près de 110 fois la dose thérapeutique et très probablement liés à des inductions enzymatiques liés aux rongeurs) à la différence du rameltéon [53]. Cependant lors de l'instauration du traitement, il est nécessaire de contrôler la fonction hépatique régulièrement car il y a fréquemment une augmentation des transaminases qui peut entraîner un arrêt du traitement [32]. Ainsi l'agomélatine peut être un outil pharmacologique intéressant pour traiter l'insomnie d'endormissement associée à la dépression [30].

La mélatonine (Circadin®) a obtenu une AMM en France depuis le 29 juin 2007 pour le traitement à court terme en monothérapie de l'insomnie primaire chez les personnes de 55 ans ou plus. Il s'agit d'une mélatonine de synthèse à la différence du rameltéon et de l'agomélatine qui sont des mélanomimétiques. La mélatonine de synthèse est identique à celle sécrétée par la glande pinéale et elle agit sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 [54]. Cependant ses effets sont de courte durée comme pour le rameltéon et l'agomélatine car elle est aussi très vite métabolisée. C'est pourquoi le Circadin® a une forme galénique à libération prolongée qui permet à la mélatonine de synthèse de se libérer progressivement et de mimer le profil physiologique nocturne de la mélatonine naturelle. Ainsi du fait de la réduction de la production de la mélatonine naturelle associée à l'âge, le Circadin® peut aider à mimer un profil physiologique de mélatonine et donc améliorer le sommeil en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire. La posologie est de 2 mg après le repas, 1 à 2 heures avant le coucher durant 3 semaines. Après 3 semaines, le Circadin® continue à faire effet pendant 2 semaines et le traitement peut être suspendu durant un délai propre à chaque patient. Les patients peuvent reprendre une nouvelle cure de 3 semaines dès que le besoin s'en fait sentir [54]. Selon les résultats des trois principales études cliniques réalisées, le Circadin® a réduit le temps d'endormissement de 9 minutes en moyenne comparé à un placebo mais il n'a pas modifié l'architecture du sommeil (sommeil lent et paradoxal). De plus il améliore aussi la vigilance matinale en diminuant la fatigue au réveil et en améliorant les capacités d'équilibre et de coordination. Cependant même s'il améliore la vigilance matinale, c'est un hypnotique et de ce fait il est nécessaire d'avoir une attitude prudente vis-à-vis de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines car il y a un

risque de somnolence qui peut poser un problème de sécurité. A la différence des BZD, il n'entraîne pas de dépendance ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Néanmoins il a été révélé par des essais qu'à des doses très élevées, des tumeurs de la thyroïde ont été observées chez le rat ainsi qu'une toxicité chez l'embryon des lapins et une perturbation du développement postnatal chez les rats [55]. Ainsi selon la revue Prescrire dans [56], « *les données d'évaluation n'ont pas montré d'efficacité tangible de la mélatonine, alors que des questions restent posées sur les risques au long cours d'une utilisation chez une femme enceinte. Mieux vaut se passer de la mélatonine.* » La CHMP a estimé que les bénéfices sont supérieurs à ses risques bien que le Circadin® ait un niveau d'efficacité limité sur une fraction réduite de patients. C'est pourquoi la Commission de la Transparence de la HAS ne permet pas le remboursement du médicament dont la boîte coûte environ 30 euros et a conclu que le Circadin® n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'insomnie primaire [57] [58]. Bien que le Circadin® ait un effet modeste, il semble tout de même être intéressant pour le sujet âgé dont la production de mélatonine endogène est plus faible et va lui permettre de diminuer les éveils nocturnes, d'améliorer la vigilance diurne sans qu'il y ait d'effet rebond à l'arrêt [54]. Il peut donc être utile pour limiter la consommation inappropriée de benzodiazépines et apparentés notamment chez le sujet âgé dans des insomnies primaires [58]. En effet il ne possède pas les effets secondaires des BZD et apparentés mais il a une efficacité modeste sur le sommeil et il n'est pas remboursé à la différence des autres traitements. Dans certains pays comme les Etats-Unis la mélatonine est disponible sans ordonnance alors qu'en France, le Circadin® nécessite une ordonnance. Aux Etats-Unis elle est aussi utilisée dans le syndrome du décalage horaire ou *jet lag* à des doses de 0,5 à 5 mg/jour en une prise 30 minutes avant le coucher pendant une semaine, en commençant 3 jours avant un vol aérien bien que cette indication ne soit pas approuvée par la FDA [32]. On peut remarquer que depuis l'arrêté du 3 mai 2011 de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, le Circadin® est devenu remboursable pour certaines pathologies. Selon l'arrêté, le Circadin® est remboursable chez l'enfant de plus de 6 ans présentant des troubles du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett ou à l'une des maladies neurogénétiques suivantes : syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville. Le remboursement se limite à un forfait de 500 euros par an sur présentation à la caisse de la facture d'achat en pharmacie du Circadin® ainsi que de la prescription médicale [59]. Il s'agit de pathologies génétiques chez l'enfant dans lesquelles il y a des troubles de la sécrétion de la mélatonine et donc des troubles du sommeil. C'est pourquoi un arrêté a autorisé le Circadin® à être remboursé dans ces

indications seules. Mais pour son indication principale, il n'est toujours pas remboursé. L'avantage du Circadin® comparé aux agonistes de la mélatonine est que celui-ci a une balance bénéfices-risques plus favorable. Le rameltéon n'a pas pu justifier de ses bénéfices sur le sommeil alors que le Circadin® a montré qu'il a un effet même s'il est modeste. L'agomélatine a des effets indésirables plus importants notamment hépatiques alors que le Circadin® est bien toléré à la dose thérapeutique. De plus cette dernière sera utilisée dans le cas d'une association à une dépression. C'est pourquoi dans le traitement de l'insomnie primaire, la mélatonine de synthèse à libération prolongée est préférée aux mélanomimétiques.

2.4. Les molécules antagonistes de l'orexine

Malgré une meilleure compréhension de la base biologique pour le contrôle du sommeil dans le cerveau, peu de nouveaux mécanismes pour le traitement de l'insomnie ont été identifiés au cours des dernières années. Comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des hypnotiques agissent sur le système GABAergique pour induire le sommeil. Récemment ont été mises sur le marché les molécules agissant sur la mélatonine et induisant aussi le sommeil. Mais il n'y a pas réellement eu d'innovation majeure depuis l'arrivée sur le marché de la zopiclone et du zolpidem à la fin des années 1980. La nouvelle voie de recherche qui est proposée dans l'insomnie est le système hypocrétinergique. C'est un système qui a été découvert très récemment et dont l'action des molécules ne serait pas d'induire le sommeil à la différence des autres hypnotiques déjà existant mais de désactiver la veille. Les premiers médicaments de cette nouvelle classe sont à l'essai et se révèlent être intéressants. Nous allons voir ce qu'est le système hypocrétinergique, comment il peut agir sur l'insomnie et quelles sont les molécules en développement dans cette nouvelle classe.

2.4.1. La découverte du système hypocrétinergique

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.1.5., le système hypocrétinergique participe à la régulation du comportement alimentaire et à celle de la veille.

Le système hypocrétinergique a été découvert simultanément par deux groupes de chercheurs sans lien entre eux en 1998. De Lecea et ses collaborateurs étudiaient les gènes préférentiellement exprimés dans l'hypothalamus. Son équipe a isolé un ARN messager exprimé spécifiquement dans l'hypothalamus dorsolatéral codant pour la préprohypocrétine

de rat qui est le précurseur de deux peptides qu'il a nommé hypocréatine-1 et -2. Il les a appelés ainsi en raison de la localisation dans l'hypothalamus et dans la mesure où ces peptides ont une discrète analogie avec la sécrétine du rat, un peptide intestinal qui stimule la sécrétion pancréatique [60]. De son côté, l'équipe de Sakurai recherchait les ligands pour des récepteurs couplés à une protéine G jusque-là orphelins. Elle a découvert deux peptides, issus du même précurseur et présents uniquement dans l'hypothalamus dorsolatéral qui pouvaient se fixer sur ces récepteurs orphelins. Sakurai et son équipe ont appelé les peptides orexines A et B car leur administration intra-cérébroventriculaire stimule de façon importante la prise alimentaire du rat (rôle orexigène) [61]. Les hypocréatines-1 et -2 sont donc également appelées orexines A et B [32].

2.4.2. Le système hypocréatinergique

Les deux neurotransmetteurs sont issus de la scission d'un peptide précurseur, la préprohypocréatine. L'hypocréatine-1 est constituée de 33 acides aminés et l'hypocréatine-2 de 28 acides aminés. Les neurones produisant l'hypocréatine sont peu nombreux : environ 70 000 chez l'Homme et se situent au niveau de l'hypothalamus dorsolatéral [62] [63]. Les neurones à hypocréatine reçoivent des afférences du noyau suprachiasmatique (NSC) (cf. paragraphe I.1.4) qui est « l'horloge biologique » qui va contrôler les rythmes circadiens. Les neurones à hypocréatine projettent de façon très diffuse sur le bulbe olfactif, le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral notamment le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la formation réticulée bulbaire. On a pu remarquer que les hypocréatines diffusent vers le système de veille via des interactions avec les systèmes noradrénergique, histaminergique, sérotoninergique, dopaminergique et cholinergique (cf. paragraphe I.1.5) [64]. Les effets excitateurs des hypocréatines sont transmis grâce à deux types de récepteurs couplés aux protéines G (HCRTR1 ou OXR1 et HCRTR2 ou OXR2). Le récepteur de l'hypocréatine de type 1 présente une forte affinité pour l'hypocréatine-1 et une faible affinité pour l'hypocréatine-2 alors que le récepteur de l'hypocréatine de type 2 présente une affinité équivalente pour les deux [62] [63]. Les deux récepteurs ont une affinité et une distribution cérébrale un peu différente aussi. Le locus coeruleus noradrénergique est couplé de façon dense avec le type HCRTR1 et ne contient pas de HCRTR2 alors que le noyau tubéromammillaire contient exclusivement des HCRTR2 [65].

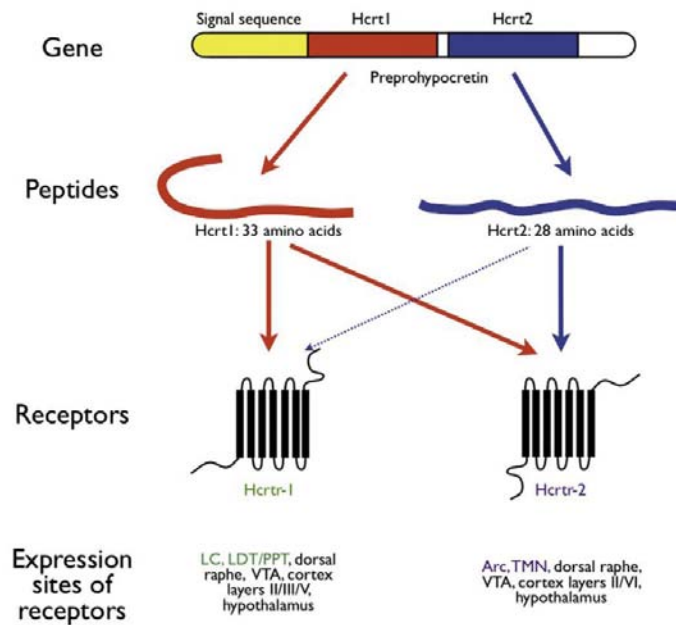


Figure 16 : Les hypocrélines cérébrales et leurs récepteurs.

HCRT1 et HCRT2 sont issus de la scission d'un peptide précurseur, la préprohypocrétine. HCRT1 se lie avec une forte affinité pour les deux types de récepteurs, tandis que HCRT2 se lie avec une forte affinité pour HCRT2. Les récepteurs sont exprimés différemment dans le cerveau.

D'après: CARTER ME, BORG JS, DE LECEA L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal. Curr Opin Pharmacol. 2009 Feb;9(1): p.40 [63]

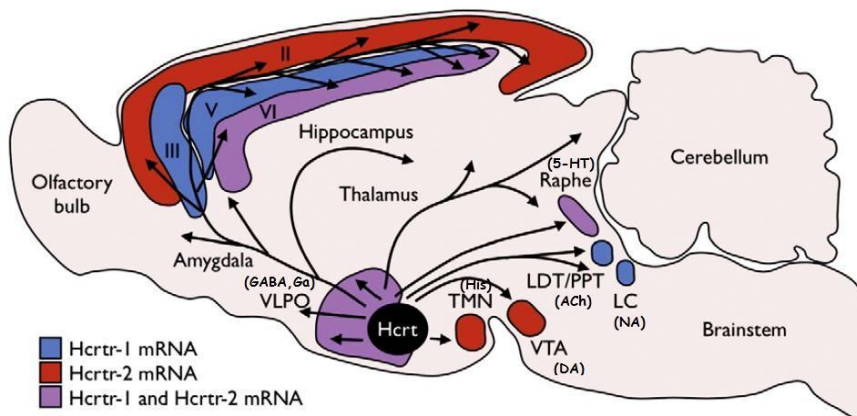


Figure 17 : Projections des neurones à hypocréline et expression des récepteurs de l'hypocrétine dans le cerveau de rat.

VLPO = aire pré-optique de l'hypothalamus ventrolatéral ; TMN = noyau tubéromamillaire ; VTA = aire tegmentale ventrale ; DA = Dopamine ; LC = locus coeruleus

Les neurones sont situés dans l'hypothalamus dorsolatéral et projettent notamment sur le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la formation réticulée bulbaire.

D'après: CARTER ME, BORG JS, DE LECEA L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal. Curr Opin Pharmacol. 2009 Feb;9(1): p.40 [63]

2.4.3. Les fonctions du système hypocrétinergique

Lors de leur découverte, il a d'abord été envisagé que les hypocrétines soient principalement impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. En effet, les neurones à hypocrétine sont situés dans l'hypothalamus dorsolatéral qui a été qualifié par le passé de « centre de l'appétit » [64]. De plus l'administration intra-cérébroventriculaire d'hypocrétine 1 stimule la prise alimentaire chez le rat, alors que l'injection d'anticorps anti hypocrétine-1 supprime l'alimentation chez le rat. C'est pourquoi l'hypocrétine a été caractérisée comme orexigène [62]. Cependant l'administration continue d'hypocrétine chez le rat ne modifie pas son poids. A la différence de substances orexigènes, l'hypocrétine stimule la prise alimentaire ainsi que les dépenses énergétiques liées à l'état de veille [64]. Ainsi la fonction majeure de l'hypocrétine doit être autre que celle du contrôle de l'appétit qui ne serait qu'une fonction secondaire.

Le rôle essentiel des hypocrétines est celui du maintien de la veille. En effet, comme nous l'avons précisé précédemment, les neurones à hypocrétine projettent largement sur le cerveau et surtout sur les aires de stimulation de la veille [63]. De plus c'est surtout une découverte importante qui a permis de mettre en évidence le rôle dans la régulation du sommeil. En 1999 Lin et ses collaborateurs ont mis en évidence chez deux races de chiens (le doberman pinscher et le labrador retriever) une mutation du gène du récepteur 2 de l'hypocrétine à transmission autosomique récessive. Cette mutation entraîne une narcolepsie avec cataplexie chez le chien [66]. La narcolepsie est un autre trouble du sommeil que l'insomnie dont nous devons préciser les termes pour expliquer la découverte de l'hypocrétine/orexine et la possibilité de son action sur l'insomnie. Il existe en effet plusieurs types de narcolepsies. Selon le Professeur Billiard dans [7] : la narcolepsie se caractérise par « une somnolence diurne fluctuante dans la journée et qui culmine en des accès de sommeil à la fois irrésistibles et restaurateurs d'un niveau d'éveil normal. » Elle est aussi caractérisée par « la perte soudaine du tonus musculaire en rapport avec une émotion (ou cataplexie), spécifique de la narcolepsie. Les émotions responsables sont le plus souvent positives ». En 1999, il a aussi été découvert que chez la souris knock-out, pour le gène de la préprohypocrétine, se manifestait un phénotype rappelant la narcolepsie avec de brèves suspensions de son activité motrice évoquant des cataplexies et des temps de sommeil paradoxal anormalement élevé avec souvent un passage de l'éveil au stade de sommeil paradoxal [67]. Chez l'homme, un seul individu a présenté une mutation pour le gène codant pour le récepteur mais on a pu constater un effondrement du taux d'hypocrétine-1 dans le

liquide céphalo rachidien de la plupart des narcoleptiques avec cataplexie [68] [64]. Ainsi les hypocrétines ont un rôle essentiel dans la régulation des états de veille et de sommeil.

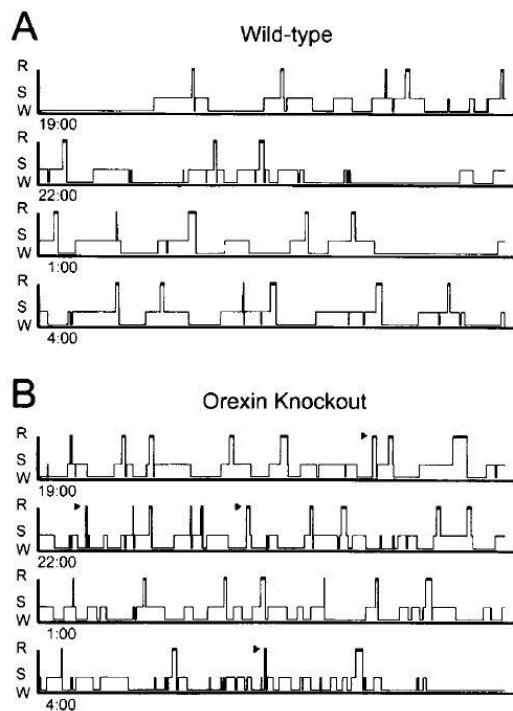


Figure 18 : Caractéristiques d'un

hypnogramme chez une souris transgénique dépourvue du gène codant pour le précurseur de l'orexine.

Hypnogramme enregistré sur une période d'obscurité de 12h (19h à 7h).

(A) représente la souris sauvage pour le contrôle

(B) représente la souris knock-out

W représente la période d'éveil

S représente le sommeil lent

R représente le sommeil paradoxal

Chez (B), les flèches indiquent des endormissements directement en sommeil paradoxal. De plus il y a une plus grande fragmentation du sommeil lent.

D'après : CHEMELLI RM, WILLIE JT, SINTON CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice : molecular genetics of sleep regulation. Cell. 1999; 98: p. 443 [67]

Ces découvertes majeures qui ont montré que la narcolepsie avec cataplexie était liée à un déficit du système hypocrétinergique ont amené d'autres études pour comprendre le mécanisme du système hypocrétinergique. Elles ont montré que l'activité des neurones à hypocrétine augmente pendant l'éveil et diminue durant le sommeil : ils ont un rythme circadien grâce à l'afférence du noyau suprachiasmatique [64]. Ils ont un effet excitateur par leurs projections sur les noyaux monoaminergiques (noradrénaline, sérotonine, histamine) qui sont responsables d'une suppression du sommeil paradoxal et d'une augmentation du temps de l'éveil [30] [64]. De par son activation le système monoaminergique inhibe le système promoteur du sommeil situé dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus ventrolatéral (VLPO) comme nous l'avons vu au paragraphe I.1.5. Les neurones monoaminergiques excités par les projections hypocrétinergiques inhibent les neurones cholinergiques SP-on des aires tegmentums pédonculopontin (PPT) et latéro-dorsal (LDT). Ainsi les influx reçus du noyau suprachiasmatique permettent aux hypocrétines de jouer un rôle majeur dans le système veille-sommeil. Lorsque le système hypocrétinergique est activé, il stimule le réseau monoaminergique et inhibe le VLPO ainsi que les neurones SP-off pour favoriser l'état de veille et empêcher l'état de sommeil paradoxal. C'est pourquoi la narcolepsie avec cataplexie

qui est avant tout un déficit du système hypocrétinergique, est caractérisée par une somnolence diurne excessive due au déséquilibre de la balance veille-sommeil car il y a moins d'inhibition possible du VLPO ce qui entraîne le sommeil. De la même façon il y a davantage de sommeil paradoxal car il y a moins d'inhibition possible des neurones SP-on [64]. On observe aussi le phénomène de cataplexie car lors du sommeil paradoxal, il existe une atonie musculaire déclenchée par la libération de la glycine par le noyau magnocellulaire (cf. paragraphe I.1.5). De plus les localisations différentes des récepteurs d'hypocrétine ont montré qu'une destruction chez le rat des récepteurs HCRT2 entraîne un blocage d'activité motrice comparable à la cataplexie et des accès de sommeil paradoxal. Au contraire les animaux porteurs de mutations au niveau du récepteur HCRT1 présentent des perturbations de leur sommeil lent profond sans entraîner de cataplexie [65].

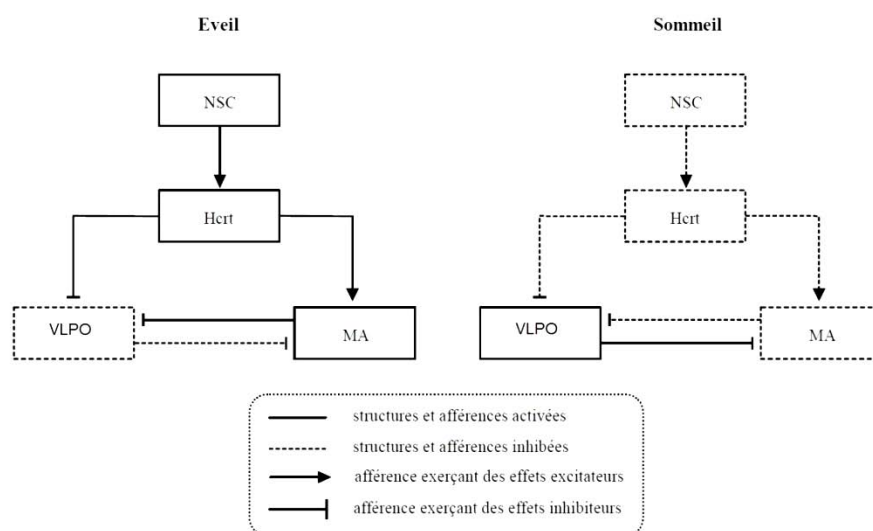


Figure 19 : Les hypocrétines et la stabilisation du cycle veille-sommeil.

Hcr : neurones hypocrétine ; MA : noyaux monoaminergiques (Locus Coeruleus, noyau dorsal du raphé, noyau tubéromammillaire) ; VLPO : aire pré-optique de l'hypothalamus ventrolatéral ; NSC : noyau suprachiasmatique

Modifié à partir de : OLLAT H. Narcolepsie et Hypocrétines/Orexines. Neuropsychiatrie : tendances et débats 2002 ; n°17 : p. 35 [64]

La récente découverte du système hypocrétinergique et de son importance dans la physiologie de la narcolepsie a permis d'expliquer le rôle majeur des hypocrétines dans le maintien de l'éveil. Comment ces récentes découvertes pourraient-elles trouver une application dans le traitement de l'insomnie ?

2.4.4. Le système hypocrétinergique : une cible potentielle

Comme nous l'avons vu, les hypocrélines jouent un rôle important dans le maintien de l'état de vigilance chez les mammifères [64]. En effet un déficit permanent du système hypocrétinergique entraîne une narcolepsie chez les rongeurs, chiens et humains [66] [67] [68]. Cela a donc suscité un intérêt considérable dans le développement d'antagonistes des récepteurs de l'hypocrétine pour favoriser le sommeil dans l'approche d'un traitement de l'insomnie.

Cependant un déficit permanent de la fonction hypocrétinergique entraîne de la cataplexie en plus de la somnolence. Or pour pouvoir envisager un traitement de l'insomnie à partir du système hypocrétinergique, il faut que l'on puisse provoquer une somnolence sans avoir de cataplexie. On a pu montrer qu'une somnolence seule a été obtenue grâce au blocage des deux récepteurs de l'hypocrétine chez des rats, chiens et humains. Après l'administration par voie orale de l'antagoniste, on a observé une augmentation du sommeil sans aucun signe de cataplexie à la différence des rongeurs, chiens ou humains dont le déficit en hypocréline est permanent comme dans la narcolepsie avec cataplexie [69]. Ainsi lorsque l'antagoniste est administré en une seule dose par voie orale au cours de la période active du cycle circadien, il induit une somnolence et un sommeil mais pas de cataplexie [70]. Un blocage partiel des récepteurs à l'hypocrétine provoque une somnolence sans déclencher de cataplexie et un taux d'hypocrétine normal durant la journée devrait compenser toute réduction durant la nuit. De plus, bien que cela ne soit pas encore démontré, on peut se demander si une activation inappropriée des neurones à hypocréline durant la nuit ne peut pas contribuer à l'insomnie car les personnes souffrant d'insomnie présentent des signes d'hyperstimulation avec une augmentation de l'activité physiologique [71]. Le potentiel thérapeutique des antagonistes aux hypocrélines à induire une somnolence sans cataplexie a donc ouvert une course et une concurrence des laboratoires pharmaceutiques vers une nouvelle classe de médicaments dans le traitement de l'insomnie [72]. Le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) a été un des premiers à développer des antagonistes. Parmi ceux-ci, il a développé deux antagonistes sélectifs pour OX1R appelés SB-334867 et SB-408124 [73]. Le laboratoire Roche a mis au point un antagoniste sélectif pour OX2R appelé EMPA [74]. Nous avons vu que la distribution des récepteurs dans le cerveau est différente. La localisation anatomique des récepteurs à hypocréline suggère que les deux récepteurs sont impliqués dans la promotion de l'état d'éveil. Une question se pose alors : le blocage des deux récepteurs à hypocréline est-il plus efficace pour favoriser le sommeil que le blocage d'un seul récepteur ?

Une étude a comparé les antagonistes SB-334867 spécifique de OXR1, EMPA spécifique de OXR2, et l'almorexant un double antagoniste. On a pu conclure que le double blocage des récepteurs OXR1/OXR2 est plus efficace pour favoriser le sommeil que le blocage d'un seul récepteur [75]. Le blocage d'OXR1 seul a peu d'effet significatif sur le sommeil alors que le blocage d'OXR2 seul permet de favoriser le sommeil chez l'animal mais de façon moins efficace que lors du double blocage des récepteurs.

Les laboratoires pharmaceutiques développent ainsi une nouvelle classe de médicament dans le traitement de l'insomnie appelée : Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs), ce sont les doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine.

2.4.5. Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs)

Actelion est une société biopharmaceutique suisse qui a découvert et développé l'almorexant (ACT-078573). Il s'agit d'un double antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de l'hypocrétine les bloquant de manière contrôlée et réversible. Il s'agit du premier double antagoniste connu actif par voie orale et qui passe la barrière hémato-encéphalique et inhibe ainsi l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire.

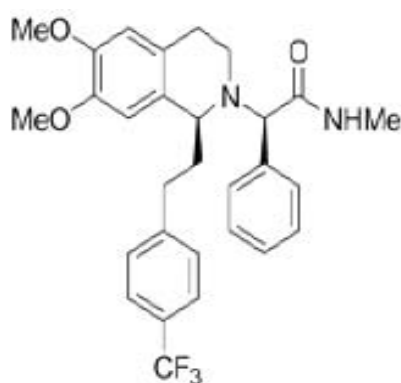


Figure 20 : Molécule almorexant (ACT-078573).

D'après SCAMMELL TE, WINROW CJ. Orexin Receptors : Pharmacology and Therapeutic Opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011 February 10; 51: p. 27 [76]

Actelion a publié une première étude publique concluante en 2007 concernant cette nouvelle molécule [69]. En effet elle révèle les résultats d'essais précliniques qui se sont montrés très convaincants. Ces essais ont pour objectif de tester l'almorexant à des doses croissantes chez des êtres vivants avant tout essai chez l'homme afin d'en évaluer la tolérance et l'innocuité. On a réalisé ces essais sur des rats et chiens n'ayant pas de troubles du sommeil ce qui a permis de montrer que l'almorexant a une bonne absorption, passe la barrière hématoencéphalique et n'entraîne pas de cataplexie grâce à un blocage transitoire et réversible

des deux récepteurs. Une étude réalisée sur des rats a montré une baisse de la vigilance, caractérisée par une diminution de la veille active et de l'activité locomotrice après l'administration de doses orales d'almorexant. La baisse de la vigilance a été dose-dépendante et aucun signe de cataplexie n'a été détecté. En comparaison, une administration de zolpidem a été réalisée et une baisse de la vigilance a aussi été observée avec une diminution de la veille active et de la locomotion (cf. figure 21). La même expérience a été réalisée chez le chien et des signes cliniques de somnolence ont aussi pu être observés avec une diminution de la locomotion [69].

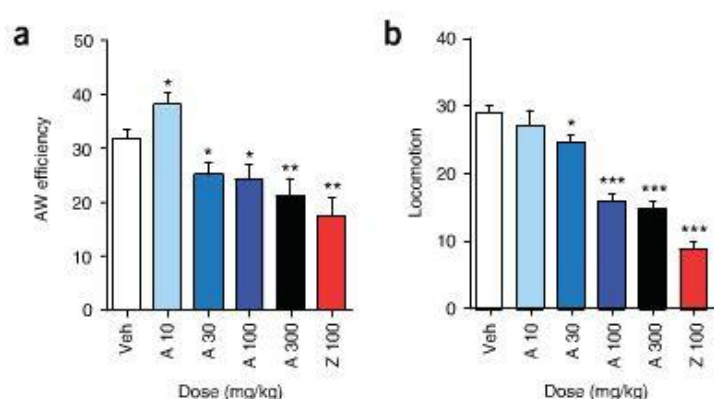


Figure 21 : Almorexant diminue la vigilance de façon dose-dépendante chez les rats. Comparaison avec un placebo et avec du zolpidem.

a : Veille active

b : Locomotion

D'après BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:151 [69]

Une autre expérience réalisée chez des rats a visé à évaluer les enregistrements EEG du sommeil. Il a été observé qu'avec l'almorexant, il y a une augmentation des phases de sommeil lent (NREM) et de sommeil paradoxal (REM) de façon dose-dépendante. Alors qu'après l'administration du zolpidem, celui-ci augmente le sommeil lent mais diminue la phase de sommeil paradoxal (cf. figure 21). L'enregistrement de cette expérience chez plusieurs rats a montré que l'almorexant diminue le temps de latence au sommeil mais qu'il ne modifie pas l'architecture « naturelle » du sommeil contrairement au zolpidem (cf. tableau 2) [69].

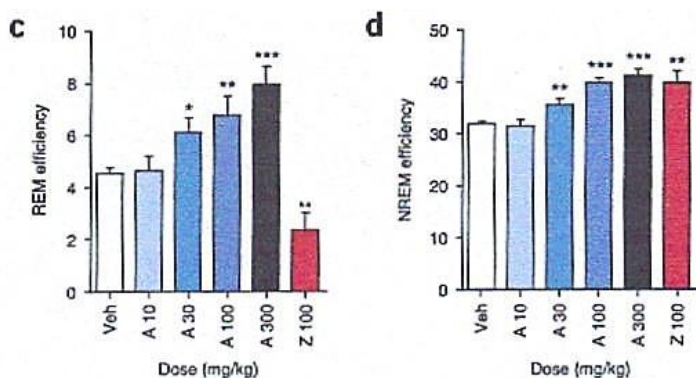


Figure 22 : Almorexant agit de façon dose-dépendante sur les caractéristiques du sommeil chez les rats. Comparaison avec un placebo et avec du zolpidem.

Almorexant : augmentation des phases de sommeil lent et paradoxal de façon dose-dépendante.

Zolpidem : Diminution de la phase de sommeil paradoxal et augmentation de la phase de sommeil lent.

D'après BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:151 [69]

	OX ₁ /OX ₂ receptor antagonist 100 mg/kg (n = 15)	Vehicle (n = 15)
Sleeping time (12 h night)		
NREM sleep duration (min)	286 ± 8	243 ± 8
REM-sleep duration (min)	50 ± 6	33 ± 4
Sleep onset		
Latency to persistent NREM (min) (time to first episode of 60 s)	30 ± 2	40 ± 3
Latency to persistent REM (min) (time to first episode of 30 s)	91 ± 20	101 ± 17
Sleep architecture		
Number of episodes of NREM	371 ± 21	331 ± 25
Duration of episodes of NREM (s)	50 ± 3	48 ± 4
Number of episodes of REM	121 ± 12	102 ± 13
Duration of episodes of REM (s)	25 ± 3	22 ± 3

Tableau 2 : Caractéristiques de l'architecture du sommeil après l'administration orale de l'almorexant à des rats.

On remarque qu'il y a une diminution du temps de latence du sommeil lent et paradoxal ainsi qu'une augmentation du temps de sommeil. L'architecture générale du sommeil reste intacte.

D'après BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:153 [69]

Les essais précliniques se sont révélés concluants chez le rat et le chien et n'ont révélé aucun problème de toxicité, aucun événement de cataplexie ni perte de tonus musculaire et aucun événement indésirable mentionné. De plus l'almorexant laisse croire que la molécule est efficace sur le sommeil, c'est pourquoi Actelion a ensuite poursuivi des études cliniques sur l'Homme [69].

Dans la phase I du développement, on a réalisé les premiers essais cliniques chez des sujets humains sans antécédents de troubles du sommeil dans le but d'évaluer la tolérance. L'administration de doses orales de 1 ;5 ;25 ;100 ;200 ;400 et jusqu'à 1000 mg n'ont pas montré de signes de cataplexie ni aucun effet indésirable mentionné [69].

Une expérience a montré que l'effet de l'almorexant dosé à 400 mg sur la vivacité de l'esprit a été maximal environ deux heures après son administration et on a retrouvé les valeurs de départ environ six heures après son administration. Suite à l'administration de 10 mg de zolpidem, il y a eu aussi un effet maximal au bout de deux heures mais sa durée a été plus courte avec un retour à la valeur initiale au bout de trois heures (cf. figure 22) [69].

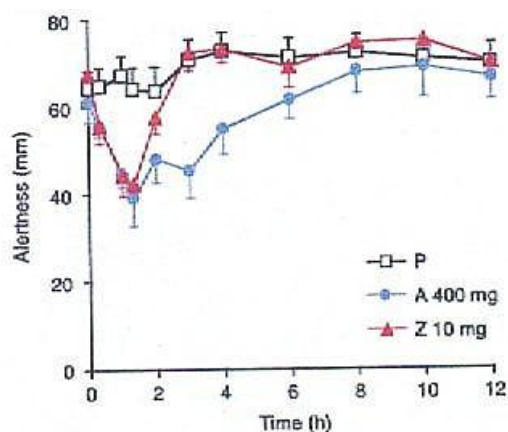


Figure 23 : Almorexant diminue la vigilance chez des sujets humains. Comparaison avec du zolpidem.

L'activité de l'almorexant 400mg est maximale au bout de 2h et il y a un retour aux valeurs de départ après 6h. L'activité du zolpidem 10mg est maximale au bout de 2h et il y a un retour aux valeurs de départ au bout de 3h.

D'après BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:152 [69]

Une autre expérience a montré qu'il y a une réduction dose-dépendante de la latence pour entrer en stade 2 après l'administration d'almorexant. Une réduction de la latence d'endormissement en stade 2 est également observée avec le zolpidem 10mg mais il est moins efficace que l'almorexant (cf. figure 23) [69].

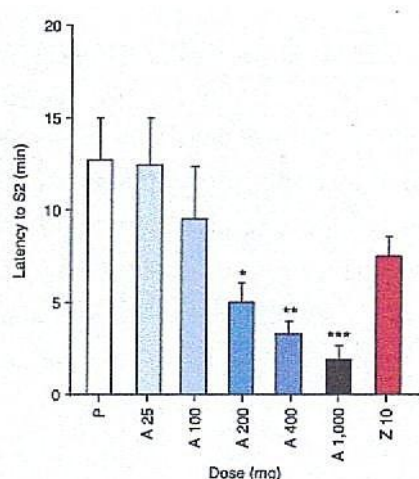


Figure 24 : Réduction de façon dose-dépendante de la latence d'entrée en stade 2 après administration d'almorexant chez des sujets humains. Comparaison avec un placebo et du zolpidem.

D'après BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:153 [69]

Des essais cliniques de phase II ont été réalisés sur 147 patients souffrant d'insomnie primaire. Selon les résultats de la phase II donnés par Actelion en 2007, l'almorexant a un

effet dose-dépendant sur le sommeil. En effet il diminue la latence d'endormissement, allonge le temps de sommeil total, n'a pas d'impact sur l'état d'éveil du lendemain et régule l'architecture du sommeil en allongeant les phases de sommeil lent et paradoxal, ce qu'Actelion présente comme un avantage par rapport aux autres traitements de l'insomnie primaire [77]. Suite à ces résultats concluants, la société suisse Actelion s'est associée avec le laboratoire pharmaceutique britannique GlaxoSmithKline (GSK) le 14 juillet 2008. Ils ont signé une collaboration exclusive au plan mondial (hors Japon) pour développer et commercialiser conjointement l'almorexant. Le programme de développement reste dirigé par Actelion mais GSK contribue aux coûts à hauteur de 40%. Les premiers résultats précliniques et cliniques laissent espérer aux deux firmes que l'almorexant deviendra une référence dans le traitement de l'insomnie primaire [78]. Depuis 2008, Actelion mène des études de Phase III nommées RESTORA (REstore normal physiological Sleep with The Orexin Receptor antagonist Almorexant) pour évaluer l'efficacité et la sécurité du produit administré aux doses les plus faibles testées en phase II (100 et 200 mg). Cependant la première partie des résultats de la phase III révélée le 21 décembre 2009 a indiqué que des effets secondaires avaient été observés sans les préciser davantage. Toutefois les recherches ont été poursuivies d'autant qu'une étude en phase III en 2009 laissait présager un lancement sur le marché du médicament dès 2012 [79]. Malheureusement le 28 janvier 2011, Actelion et GSK ont annoncé qu'ils mettaient fin au développement de l'almorexant suite à l'observation d'effets secondaires dans les études cliniques supplémentaires mais qui n'ont pas été rendus publics [80].

Le laboratoire pharmaceutique Merck connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada a découvert un autre double antagoniste des récepteurs après celui d'Actelion. Ce nouvel antagoniste se nomme le suvorexant (MK-4305) et dispose d'une formule chimique différente de celle de l'almorexant [81].

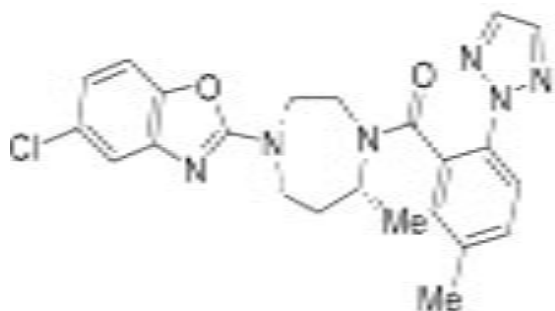


Figure 25 : Molécule suvorexant (MK-4305).

D'après SCAMMELL TE, WINROW CJ. Orexin Receptors : Pharmacology and Therapeutic Opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011 February 10; 51: p. 28 [76]

Les essais précliniques effectués avec le suvorexant ont montré que celui-ci possède une bonne biodisponibilité orale et qu'il passe la barrière hémato-encéphalique pour pouvoir occuper spécifiquement les récepteurs de l'hypocrétine situés dans le cerveau du rat. Des études chez le rat ont montré qu'une administration de suvorexant réduit la veille active et augmente le sommeil lent et paradoxal de façon dose-dépendante [76]. Pour le moment il y a peu d'information accessible au public et aucune précision ne peut être délivrée sur les études du suvorexant car il s'agit d'une molécule encore en cours de développement. Les résultats des essais précliniques se sont révélés encourageants puisque Merck a débuté les essais cliniques chez l'Homme. Les essais de phase I ont pu montrer de bonnes propriétés pharmacocinétiques, une réduction de la veille active et une augmentation du temps de sommeil de façon dose-dépendante après administration du suvorexant chez des sujets humains sains [76]. En 2009, Merck a effectué des études de phase II. Cette étude clinique a regroupé 254 patients souffrant d'insomnie primaire. Les patients ont reçu des doses orales de suvorexant (10, 20, 40 ou 80 mg) ou un placebo pendant quatre semaines. Cet essai clinique a réalisé deux comparaisons face au placebo la première nuit après avoir reçu l'administration du suvorexant et après quatre semaines de traitement. Toutes les doses de suvorexant ont montré des réductions significatives de la latence de sommeil par rapport au placebo ainsi qu'une augmentation significative du temps de sommeil par rapport au placebo dès la première nuit et jusqu'à la fin de la quatrième semaine. Le traitement par suvorexant a été bien toléré avec aucun rapport d'évènement indésirable grave [76] [82].

Après ces premiers essais cliniques concluants, Merck est entré en phase III des essais cliniques en 2010. Les premiers résultats de la phase III des études cliniques ont été publiés le 13 juin 2012 par Merck. Deux essais cliniques ont été menés chez près de 1000 personnes souffrant d'insomnie primaire. Dans chaque essai, une haute et une faible dose de suvorexant ont été étudiées. Il a été administré une haute dose de suvorexant 40 mg chez les patients de 18-64 ans et 30 mg chez les patients âgés de plus de 65 ans. La faible dose a été évaluée à 20 mg chez les patients de 18-64 ans et 15 mg chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients ont reçu le suvorexant ou le placebo sur une période de trois mois. Dans les deux essais, les patients ayant pris le suvorexant s'endorment plus rapidement et restent endormis plus longtemps par rapport à ceux prenant un placebo à un mois et à trois mois de traitement. Le suvorexant réduit aussi considérablement le temps qu'il faut aux patients pour tomber dans un sommeil continu et diminue le temps passé éveillé pendant la nuit. En plus de l'efficacité de la molécule, les résultats de sécurité semblent indiquer que les effets indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure ou égale à 5% sont la somnolence et des céphalées. Il

ne semble pas avoir d'effets résiduels comparativement au placebo et aucun signe de cataplexie n'a été observé. Les patients atteints de narcolepsie ou de cataplexie ont été exclus de ces essais [83].

De nouvelles données d'une autre étude clinique de phase III ont été publiées le 10 septembre 2012 par Merck. Cette étude est l'une des plus longues jamais réalisée avec un dosage continu d'un médicament du sommeil. Cet essai de 14 mois a été conçu pour évaluer principalement l'innocuité et la tolérance du suvorexant tout en évaluant également son efficacité sur le long terme. Pour étudier la sécurité et l'efficacité du suvorexant sur le long terme, Merck a réalisé un essai clinique chez 781 patients présentant une insomnie primaire. Le patient prenait une dose de 40 mg de suvorexant la nuit chez les 18-64 ans, une dose de 30 mg de suvorexant chez les patients de plus de 65 ans ou un placebo sur une période de 12 mois en continu : 484 l'ont mené jusqu'au bout. Puis les patients qui prenaient le placebo ont continué pendant 2 mois et 166 patients ont arrêté le suvorexant au 12^{ème} mois pour passer au placebo au 13^{ème} et 14^{ème} mois pendant que d'autres continuaient avec le suvorexant. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la sécurité et la tolérance du suvorexant pendant 12 mois ainsi que les conséquences éventuelles après un arrêt brutal du médicament, car c'est une préoccupation principale avec les autres hypnotiques sur le marché. Les patients qui ont pris le suvorexant pendant 12 mois et qui ont changé pour le placebo ont vu la détérioration de leur sommeil revenir au même niveau que ceux qui prenaient le placebo et ils ne présentaient pas de signes cliniques de sevrage et d'insomnie de rebond. Cette étude a également permis d'évaluer l'efficacité du suvorexant sur le long terme. Les résultats ont pu montrer que les patients traités par suvorexant sont endormis plus rapidement, restent endormis plus longtemps et passent moins de temps éveillés par rapport aux patients ayant reçu un placebo. Les effets secondaires fréquents à un taux supérieur à 5% enregistrés sont : la somnolence, l'inflammation des voies nasales, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures et la bouche sèche. Ainsi Merck conclut qu'au vu des résultats de cette étude menée sur le long terme en dosage continu et des résultats des autres essais, le suvorexant présente une bonne efficacité et une bonne innocuité sur le long terme. Cette dernière étude notamment permet de donner l'assurance sur l'innocuité de la molécule car c'est lors de cette étape de développement qu'Actelion a vu des effets secondaires qui ont entraîné un arrêt de développement et qui auraient pu être des effets de la classe médicamenteuse [84]. Cependant dans toutes les études publiées, que nous avons pu trouver, le suvorexant n'a été comparé qu'à un placebo alors que l'almorexant était comparé au zolpidem qui est un des leaders du marché

des hypnotiques. Il serait donc intéressant de le comparer au zolpidem pour connaître son efficacité par rapport à celui-ci.

Le 8 novembre 2012, Merck a jugé que ses études sur le suvorexant étaient concluantes et a annoncé que sa molécule était 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. La FDA a accepté le dossier après les résultats des deux essais cliniques de trois mois qui ont évalué la capacité du suvorexant à aider les patients à s'endormir et à rester endormi ainsi que l'étude sur 12 mois suivie d'une interruption de deux mois qui visait à évaluer la sécurité de la molécule tout en évaluant son efficacité sur le long terme [85]. Si la molécule est approuvée, le suvorexant serait le premier d'une nouvelle classe de médicaments destiné aux patients insomniaques qui ont du mal à s'endormir et à rester endormi. De plus il pourrait être utilisé sur le long terme sans problème de sécurité majeur ni de tolérance. Le suvorexant devrait arriver sur le marché d'ici la fin 2013 d'après les estimations bien que Merck n'ait pas révélé la date à laquelle la FDA doit se prononcer.

Avec les antagonistes des récepteurs de l'orexine, la nouvelle classe médicamenteuse se révèle très intéressante. En effet, le suvorexant aide les patients à s'endormir et les aide à rester endormis en désactivant la veille au lieu d'induire le sommeil. De plus il semble que le suvorexant n'entraîne pas d'effets secondaires majeurs ni de tolérance et pourrait être utilisé sur une longue durée. Cependant l'almorexant qui est une molécule de cette classe a vu son développement clinique stoppé en raison d'effets secondaires non révélés. Bien que les résultats des études menées sur le suvorexant soient actuellement encourageants, étant donné que nous ayons peu de recul, il pourrait être intéressant de nous interroger sur les effets secondaires potentiels de cette molécule ?

2.4.6. Les effets secondaires potentiels

Jusqu'à présent, peu d'informations sont accessibles au public sur les effets négatifs potentiels des antagonistes de l'orexine. Mais sur la base des effets prévisibles liés au blocage des récepteurs aux orexines, on peut penser que les antagonistes de l'orexine auront moins d'effets indésirables que les hypnotiques actuellement disponibles, bien qu'ayant leurs propres effets secondaires.

Pour les molécules qui continuent de bloquer l'orexine durant la journée, une somnolence diurne ou matinale pourrait se faire sentir. Contrairement à d'autres hypnotiques, les antagonistes de l'orexine peuvent causer des effets indésirables spécifiques par le

dérèglement du sommeil paradoxal qui est rencontré dans la narcolepsie. Ainsi ils peuvent provoquer des hallucinations hypnagogiques autour de l'apparition du sommeil ou au réveil. La plus grande préoccupation est le risque de survenue de cataplexie avec une chute soudaine qui pourrait entraîner des blessures. Durant les essais sur l'almorexant et le suvorexant, aucun signe de cataplexie n'a été détecté. Cependant, ces études peuvent avoir négligé une tendance pour la cataplexie parce qu'elle est généralement déclenchée par de fortes émotions positives (personne riant à une blague) et il est difficile d'obtenir ces conditions dans un laboratoire. Les benzodiazépines peuvent entraîner une dépression respiratoire, or il semble peu probable que les antagonistes de l'orexine réduisent la ventilation respiratoire. Toutefois ils peuvent réduire la réponse à l'hypercapnie (niveaux élevés de CO₂) et il faut être vigilant lors de l'utilisation de ces antagonistes chez des personnes atteintes de graves maladies pulmonaires obstructives telles que la BPCO. Les benzodiazépines peuvent provoquer des vertiges et des chutes mais les antagonistes de l'orexine sont peu susceptibles d'entraîner ces mêmes effets car il existe peu de récepteurs au niveau du cervelet et les études chez les humains n'ont montré que de très légère perte de stabilité après administration d'almorexant ce qui laisse à penser que le risque de chute est faible. Enfin les antagonistes de l'orexine doivent certainement être évités chez les patients atteints de narcolepsie dont ils pourraient aggraver les symptômes [76].

Tableau 3 : Effets indésirables des hypnotiques classiques et les effets potentiels des antagonistes de l'orexine, tableau modifié à partir de [76]

	Benzodiazépines hypnotiques (ex : loprazolam, témazépam)	Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (ex : zopiclone, zolpidem)	Antagonistes des orexines (ex : almorexant, suvorexant)
Somnolence au réveil	+	+	+
Hallucinations hypnagogiques	-	-	+
Démarche instable, chutes	++	+	+/-
Confusion	++	+	+/-
Amnésie	+	+	-
Dépendance et abus	+	+/-	-
Insomnie de rebond	+	+	-
Dépression respiratoire	+	+/-	-

Les effets secondaires des médicaments conventionnels sont bien documentés, mais on connaît mal les effets cliniques des antagonistes de l'orexine. Certains effets comme la somnolence au réveil peuvent dépendre de la pharmacocinétique de la molécule. La fréquence des effets est indiquée par les symboles suivants : ++, courant ; +, occasionnel ; -, rare.

Les doubles antagonistes de l'orexine aident les patients à s'endormir et à rester endormis. Bien que l'almorexant ait vu son développement clinique stoppé, le suvorexant semble sur la bonne voie pour être mis sur le marché et présente peu d'effets secondaires. Les antagonistes de l'orexine sont donc une voie prometteuse dans le traitement de l'insomnie. Dans l'attente de l'autorisation de la mise sur le marché du suvorexant ou des premiers antagonistes de l'orexine, nous pouvons nous demander comment l'insomnie est actuellement prise en charge et réaliser une enquête officinale afin d'évaluer la consommation médicamenteuse des hypnotiques actuels.

3ème PARTIE :
ENQUETE OFFICINALE SUR LA PRISE EN
CHARGE DE L'INSOMNIE : CONSOMMATION
MEDICAMENTEUSE

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent en France et les français sont de gros consommateurs d'hypnotiques. Nous avons alors réalisé une enquête officinale pour dresser un état des lieux de la consommation d'hypnotiques dans trois officines de Lorraine et de Champagne-Ardenne et préciser davantage le profil des patients concernés.

1. Présentation de l'enquête

Près de 30% de la population française adulte souffre d'insomnie et 7,2% des 15-75 ans en France a déclaré avoir consommé des hypnotiques au cours des douze derniers mois [19] [26]. Nous avons donc eu pour objectif principal au travers de notre enquête de réaliser un état des lieux de la consommation d'hypnotiques et de souligner les profils des personnes qui consomment ces médicaments.

Cette enquête permettra de mettre en valeur les différents points suivants :

- le mode de vie du patient
- la raison qui a amené le patient à consulter (l'insatisfaction du sommeil, évènement décisif...)
- la prescription de l'hypnotique lui-même (la molécule, la durée, les effets secondaires ...)
- la qualité du sommeil sous l'hypnotique
- le fait qu'une tentative de sevrage ait été réalisée ou non
- l'existence éventuelle d'autres pathologies associées

2. Matériel et méthode

L'enquête s'est déroulée dans deux officines de Lorraine : à Moyeuvre-Grande, officine située en milieu semi-urbain où a eu lieu le stage de 6^{ème} année ; à Thionville, officine située en milieu urbain, ainsi qu'en Champagne -Ardenne à Saint-Dizier dans une officine situé en milieu urbain. L'enquête a eu lieu sur une période de quatre mois du 02 avril 2012 au 28 juillet 2012.

Les données sont collectées grâce à un questionnaire anonyme remis dans les officines de Thionville et Saint-Dizier et réalisé à Moyeuvre-Grande durant le stage de 6^{ème} année. L'enquête est remise à chaque patient se présentant dans ces officines durant cette période avec une ordonnance comportant un hypnotique et acceptant de la remplir.

La mise en évidence de pathologies associées est rendue possible grâce à la recherche des traitements dans l'historique de la personne.

A la fin de la période, les enquêtes sont rassemblées pour exploiter les données.

L'échantillon recueilli est formé de 80 patients.

Les données sont ensuite exploitées grâce au logiciel Microsoft Excel.

Le questionnaire remis aux personnes avec une ordonnance d'hypnotiques est le suivant :

Enquête sur la prise en charge actuelle de l'insomnie

Patient : Age Sexe

Mode de vie du patient :
⇒ Activité professionnelle : Oui ☐ Non ☐
⇒ Activité physique : Oui ☐ Non ☐
⇒ Heure de coucher : Heure de lever :
⇒ Boissons excitantes (café, coca ...) : Oui ☐ Non ☐

Pathologies associées :

Nombre de lignes sur la prescription d'hypnotique :

Première prise d'hypnotique : (depuis combien de temps) Evènement décisif :

Type d'insomnie :
⇒ Difficultés d'endormissement ☐
⇒ Difficultés maintien sommeil ☐
⇒ Eveils précoces ☐

Hypnotique(s) prescrits :

Motif du changement d'hypnotique :

Association :
Anxiolytiques ☐
Antidépresseurs ☐
Antalgiques ☐

Qualité du sommeil sous hypnotique :
☐ Très mauvais ☐ Mauvais ☐ Moyen ☐ Bon ☐ Très bon

Effets secondaires observés :
☐ Somnolence diurne ☐ Troubles de la mémoire
☐ Faiblesse musculaire ☐ Autres :

Tentative de sevrage ? : Oui ☐ Non ☐

Commentaires :

3. Résultats

3.1. Age et sexe de l'échantillon

L'âge moyen de l'échantillon est de 58,9 ans. Le plus jeune patient a 28 ans et le plus âgé a 93 ans. On retrouve 53 femmes soit 66,2% et 27 hommes soit 33,8% de l'échantillon.

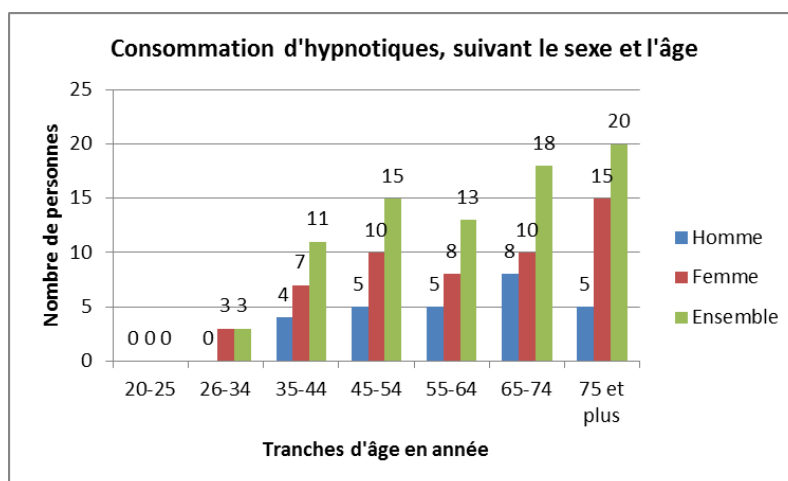


Figure 26 : Consommation d'hypnotiques en fonction du sexe et de l'âge (n=80)

On peut remarquer que c'est dans les tranches correspondant aux patients les plus âgés que l'on retrouve la part la plus importante de personnes consommant des hypnotiques. En effet, les individus âgés de plus de 65 ans représentent 47,5% de la taille de l'échantillon ayant répondu au questionnaire soit près de la moitié. On peut aussi noter qu'il se dessine une légère augmentation de la consommation d'hypnotiques en fonction de l'âge. Notre étude révèle que les hypnotiques sont consommés davantage par les femmes et par les sujets âgés comme l'ont révélé d'autres études réalisées sur une plus grande population [26].

Il est toutefois important de noter que notre étude menée sur un échantillon de 80 personnes interrogées ne peut pas représenter la population générale des patients sous hypnotiques.

3.2. Mode de vie des patients interrogés

A partir du questionnaire, les patients ont indiqué s'ils exerçaient une activité professionnelle, une activité physique et s'ils prenaient des boissons excitantes.

	Oui	Non
Activité professionnelle	33	47
Activité physique	35	45
Boissons excitantes	22	58

Tableau 4 : Mode de vie du patient sous hypnotique (données en nombre de patients : n=80)

On peut noter que 33 personnes soit 41,3% exercent une activité professionnelle. Comme nous l'avons noté précédemment 38 personnes de notre échantillon sont des patients âgés de plus de 65 ans d'où le fait qu'ils n'aient plus d'activité professionnelle. On peut donc penser que 9 personnes sont sans emploi.

La pratique d'un exercice physique est réalisée par 35 personnes soit 43,8%. 27 personnes des 26-64 ans déclarent exercer une activité physique pendant la semaine de même que 8 patients âgés de plus de 65 ans.

27,5% déclarent consommer des boissons excitantes comme le café ou le coca.

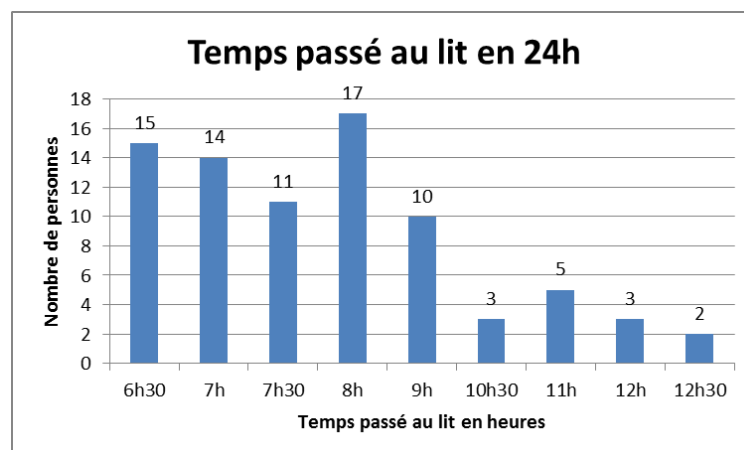


Figure 27 : Temps qu'une personne passe dans son lit en 24h (n=80)

Nous avons demandé aux patients d'indiquer l'heure de coucher et l'heure de lever : à partir de ces données, nous avons pu déterminer le temps passé au lit. On peut observer que la majorité de l'échantillon (n=67) passe entre 6h30 et 9h dans son lit et 13 patients y sont plus

de 10h30 voire même jusqu'à 12h30. Il y a une grande disparité dans l'échantillon allant de 6h30 à 12h30. De plus le fait que certaines personnes passent presque la moitié de la journée dans le lit ne signifie pas qu'elles y dorment, elles peuvent aussi y exercer d'autres activités (lecture, télévision...) ou se coucher tôt pour attendre que le sommeil vienne.

3.3. La cause de la consultation médicale

Les patients interrogés ont été invités à se prononcer sur ce qui les a amenés à consulter un médecin qui leur a prescrit des hypnotiques.

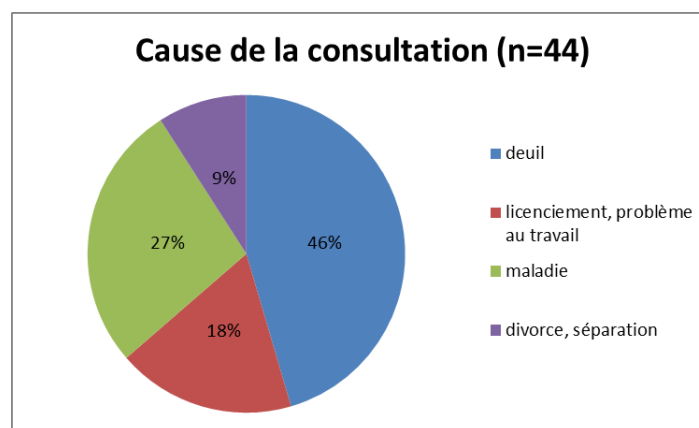


Figure 28 : Evènement ayant entraîné une insomnie (n=44)

Le début de l'insomnie n'a pu être rattaché à un évènement que par 44 personnes soit près de 1 personne sur 2. Les réponses données ont pu être regroupées en quatre catégories et presque la moitié des personnes pensent que l'origine de leur trouble du sommeil est liée à un deuil. En seconde position, la cause est due à une maladie (insuffisance cardiaque, douleurs) qui les empêche de dormir. Pour 8 personnes (18%) ceci est dû à un licenciement, un stress au travail ou un travail posté. Enfin un divorce ou une séparation avec son conjoint est la cause la moins fréquente du trouble du sommeil selon les réponses de l'échantillon.

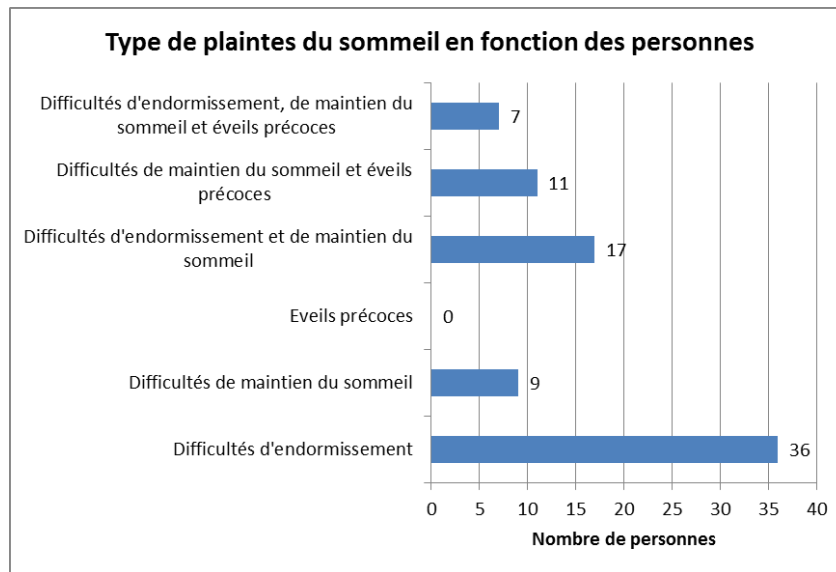


Figure 29 : Type de plaintes du sommeil en fonction des personnes (n=80)

La grande majorité des plaintes du sommeil concerne des difficultés d'endormissement associées à d'autres troubles ou non chez 60 personnes soit 75% et une plainte de d'endormissement seule chez 36 patients soit près de 1 personne sur 2. Les troubles concernant des difficultés de maintien du sommeil seules représentent 11,3% de l'échantillon et sont associés à des plaintes d'endormissement et/ou d'éveils précoces. Quant aux troubles d'éveils précoces, ils ne sont pas apparus seuls chez les patients, ils sont toujours associés à un trouble de l'endormissement ou du maintien du sommeil.

3.4. La prescription de l'hypnotique

Dans l'enquête nous avons relevé les médicaments hypnotiques prescrits, demandé aux patients de préciser approximativement depuis combien de temps ils avaient débuté leur traitement hypnotique, la qualité de leur sommeil sous hypnotique, s'ils avaient observé des effets secondaires depuis qu'ils prenaient ces médicaments et d'indiquer s'ils avaient déjà changé d'hypnotique et pour quelle raison. A partir de la prescription et de l'historique du patient, nous pouvions voir le nombre de médicaments prescrits en plus de l'hypnotique et si d'autres psychotropes ou des antalgiques étaient associés.

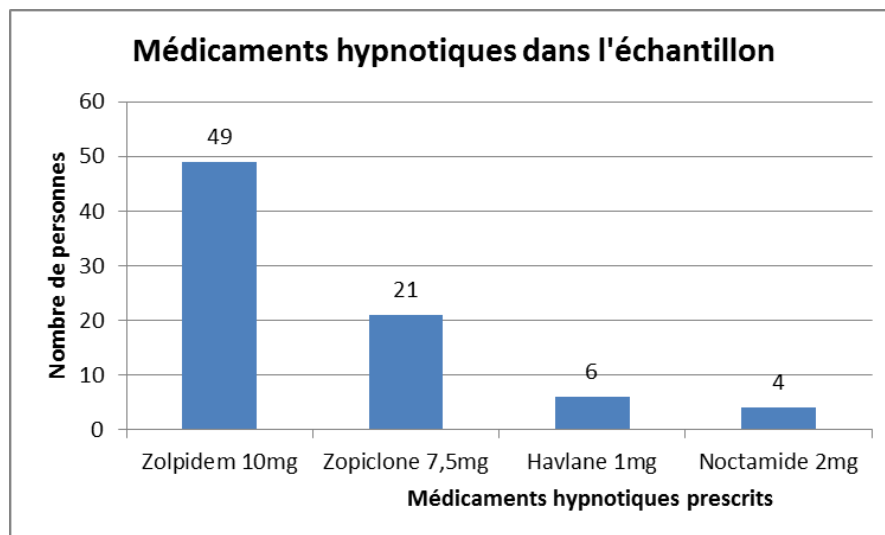


Figure 30 : Répartition de la prescription des hypnotiques dans l'échantillon (n=80)

Le graphique révèle bien que la majorité des médicaments prescrits sont les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines. Le zolpidem et la zopiclone se trouvent sur les ordonnances de 70 patients soit 87,5% des prescriptions avec 49 ordonnances pour le zolpidem soit plus de la moitié, ce qui représente 61,3% de l'échantillon.

En moyenne le traitement hypnotique est prescrit aux personnes depuis 23,3 mois soit près de 2 ans. Seules 9 personnes ont vu ce traitement prescrit pour la première fois alors que pour le reste de l'échantillon soit 88,8%, il s'agissait d'un « renouvellement » car la prescription légale des hypnotiques sur une seule prescription est limitée à 4 semaines au maximum. C'est pourquoi ces patients reviennent avec de nouvelles ordonnances pour continuer leur traitement. Cependant il faut noter que parmi elles, 7 patients prennent leur traitement de façon discontinue, seulement en cas de besoin (pour 5 lors du travail posté et pour 2 en cas de difficultés d'endormissement).

Sur l'ensemble de l'échantillon, seul 5 patients ont changé de médicaments au cours de leur traitement car ils étaient sous Noctran 10mg. Le Noctran est un antihistaminique associé à une benzodiazépine qui a vu son AMM retiré le 27 octobre 2011 par l'ANSM en raison du rapport bénéfice/risque jugé défavorable [86]. Sur les 5 patients : quatre sont passés au zolpidem 10 mg et un au zopiclone 7,5mg.

Qualité du sommeil sous hypnotique	Nombre de personnes
Très bon	5
Bon	31
Moyen	28
Mauvais	16

Tableau 5 : Qualité du sommeil sous hypnotique (n=80)

Un peu moins de la moitié des patients (45%) considèrent que leur sommeil est bon ou très bon et 20% d'entre eux considère qu'il est mauvais sous hypnotique.

Parmi l'échantillon, 24 patients (30%) ont pu observer des effets secondaires. 14 ont indiqué une faiblesse musculaire, 4 se sont plaints de troubles de la mémoire, 3 ont mentionné une somnolence diurne et 3 personnes ont remarqué une sensation de soif plus importante lors de la prise de zopiclone.

En moyenne, le nombre de médicaments sur l'ordonnance d'hypnotiques est de 4,8.

La prescription de l'hypnotique a été associée à un psychotrope ou à un antalgique chez 33 patients soit 41,3% de l'échantillon.

Médicaments associés à l'hypnotique	Nombre de personnes
Anxiolytique	12
Antidépresseur	10
Anxiolytique et antidépresseur	5
Anxiolytique et antalgique	4
Anxiolytique et antidépresseur et antalgique	2

Tableau 6 : Médicaments psychotropes et antalgiques associés à l'hypnotique (n=33)

Parmi les 33 personnes ayant un psychotrope ou un antalgique associé, 15% sont traités pour de l'anxiété, 12,5% pour une dépression et 8,8% pour des troubles anxio-dépressifs. Les médicaments antalgiques sont toujours associés à un médicament psychotrope.

Sur l'ensemble de l'échantillon, 25 personnes soit 31,3% ont réalisé une tentative de sevrage. On peut supposer que celle-ci a échoué puisqu'ils continuent de prendre l'hypnotique.

3.5. Les pathologies associées

En dehors des troubles anxio-dépressifs, d'autres pathologies peuvent être associées aux troubles du sommeil et détectées par les médicaments s'y rapportant sur l'ordonnance de l'hypnotique ou grâce à l'historique du patient.

Des pathologies associées aux troubles du sommeil ont donc été retrouvés chez 47 personnes (58,8%). 42 patients ont une pathologie cardiaque (hypertension, insuffisance cardiaque) dont 13 associés à une hypercholestérolémie et 8 à du diabète. En dehors de ces pathologies, 5 personnes souffrent de troubles thyroïdiens.

4. Discussion

4.1. Méthode de recueil des données

Les données ont été recueillies dans trois officines différentes afin d'avoir un échantillon plus diversifié car les prescripteurs ont l'habitude de prescrire des molécules qu'ils connaissent bien et donc certains médicaments hypnotiques plutôt que d'autres. Le questionnaire ainsi que sa limite dans le temps ont réduit le nombre de réponses à 80. Un questionnaire plus simple (moins de questions, plus de questions directes ...) aurait permis de recueillir plus de réponses notamment par la diffusion sur le logiciel LGPI et aurait été moins dissuasif pour des gens qui ne pouvaient y consacrer beaucoup de temps ou auraient pu se sentir gênés. Le fait de réaliser cette étude sur une durée plus longue aurait aussi permis d'avoir plus de données. Cependant les constatations réalisées grâce aux résultats concordent avec celles d'études menées sur de plus grands échantillons [87].

Les données récoltées vont nous permettre de définir le profil des patients sous hypnotiques ainsi qu'un état des lieux de la consommation d'hypnotiques.

4.2. Profil des patients

Sur l'ensemble des patients, les femmes consomment davantage d'hypnotiques que les hommes. Il semblerait que les hormones aient un impact sur la survenue des troubles du sommeil chez la femme. Il semble qu'il existe un lien entre les cycles menstruels, la ménopause, la grossesse et la fréquence de l'insomnie chez la femme [8].

Nous avons aussi pu remarquer que la consommation d'hypnotiques augmente avec l'âge. En effet, avec l'âge les périodes de sommeil lent profond diminuent : les personnes âgées se couchent donc plus tôt, les éveils nocturnes sont plus fréquents ainsi que les siestes. Ces personnes vont donc être réveillées plus facilement au cours de la nuit par des stimulations extérieures comme du bruit ou de la lumière mais notamment par des pathologies associées à l'insomnie qui vont gêner la personne âgée pour dormir. Une personne âgée en bonne santé ne se plaint pas plus de son sommeil qu'une personne jeune, son sommeil sera simplement modifié [8].

L'enquête a révélé que de nombreuses pathologies étaient associées à l'insomnie et pouvaient perturber le sommeil : de nombreux patients ont une pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque) qui entraîne des difficultés respiratoires. L'étude a aussi permis de révéler que les hypnotiques étaient souvent associés à un psychotrope. Ainsi les troubles anxieux et la dépression sont souvent retrouvés dans l'insomnie. Nous avons vu précédemment qu'environ 45% des insomnies chroniques étaient liées à une pathologie mentale [3].

Dans l'échantillon, il apparaît que bon nombre de personnes sont sans activité professionnelle (58,7%) ce qui peut favoriser une insomnie. En effet, un mode de vie sédentaire sans sortie et sans activité à heure définie peut favoriser une désynchronisation de l'horloge interne et entraîner des troubles du sommeil [87]. Près de la moitié de l'échantillon est constitué de personnes à la retraite, on peut donc leur conseiller d'avoir une activité à l'extérieur (bricolage, club d'écriture ...) pour avoir un rythme de vie régulier. Il ressort aussi de cette étude que 43,8% des personnes interrogées pratiquent une activité physique. Il est prouvé qu'une pratique régulière d'un exercice physique est favorable au sommeil par ses propriétés anxiolytiques et antidépessives. De plus elle permet aussi de synchroniser l'horloge interne grâce à l'alternance repos-activité. Cependant il faut faire attention à ne pas pratiquer de sport tard le soir dans l'heure qui précède le coucher car une activité physique va augmenter la température interne et comme nous l'avons vu précédemment, c'est lorsque notre température est au plus bas que la somnolence est la plus importante [87]. On peut donc conseiller aux personnes de pratiquer une activité physique régulière à distance du sommeil pour favoriser la qualité de celui-ci. On a pu aussi remarquer que 27,5% des personnes consomment des boissons excitantes comme le café ou le coca qu'il est pourtant déconseillé de consommer de façon excessive car elles contiennent de la caféine et contribuent à l'excitation notamment lorsqu'elles sont prises dans l'après-midi [87]. C'est pourquoi on

pourra leur conseiller de réduire leur consommation notamment celle après 16 heures pour faciliter l'endormissement.

Nous avons aussi pu évaluer le temps qu'une personne passe au lit sur 24h grâce aux horaires de coucher et de lever. La majorité des personnes passent entre 6h30 et 9h dans leur lit. Cependant une partie passe plus de 10h30 voir même jusqu'à 12h30. En effet certaines personnes âgées vont se coucher plus tôt pour essayer de provoquer le sommeil et restent plus longtemps au lit le matin en pensant avoir leur compte d'heures de sommeil. Cependant le fait de se coucher avant l'heure de l'endormissement ne favorise pas le sommeil. En effet l'endormissement est provoqué par notre besoin de sommeil et par notre horloge circadienne comme nous l'avons vu précédemment. De même il est déconseillé de se mettre au lit et d'y avoir des activités stimulantes (télévision, travail, repas ...) qui retardent le sommeil. Le lit doit être un lieu réservé pour le sommeil et les activités sexuelles [87]. Il est donc souhaitable de se coucher lorsque la fatigue se fait ressentir et de se lever le matin lorsque l'on est réveillé sans chercher à se rendormir.

4.3. La prise en charge de l'insomnie

Un évènement à l'origine du trouble de l'insomnie a pu être identifié par environ une personne sur deux. Pour près de trois-quarts des personnes la cause est liée à l'environnement : en premier lieu un deuil, puis un licenciement ou un problème au travail et enfin un divorce. 27% des patients ont désigné comme origine de leur trouble la maladie. Ces événements liés à l'environnement ainsi que des pathologies peuvent engendrer du stress, de l'anxiété ou une dépression qui ont un impact sur le sommeil.

En effet l'enquête a montré que la grande majorité des plaintes du sommeil correspondent à des difficultés d'endormissement. Celles-ci peuvent être retrouvées dans les cas d'anxiété ou de tendance à la rumination [2]. De même quelques personnes ont décrit des difficultés de maintien du sommeil associées à des éveils précoces qui peuvent être un signe de dépression [2]. L'enquête a permis de révéler que la prescription d'hypnotiques est dans 41,3% des cas associée à un anxiolytique et/ou un antidépresseur.

Maintenant que nous avons étudié le profil des patients qui souffrent d'insomnie, nous allons voir comment celle-ci est traitée dans l'étude.

Les molécules apparentées aux benzodiazépines sont les plus prescrites dans 87,5% des cas avec 49 prescriptions pour du zolpidem ce qui représente plus de la moitié. Il est ensuite prescrit chez seulement 10 personnes des benzodiazépines à action intermédiaires (Havlane®

et Noctamide®). Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines sont davantage prescrits que les benzodiazépines car ils présentent moins d'effets secondaires et nous avons un recul suffisant pour connaître leur effet secondaire propre comme nous l'avons vu précédemment (cf. II.1.3.). Nous pouvons supposer que le zolpidem est davantage prescrit que la zopiclone car les troubles du sommeil sont surtout liés à des difficultés d'endormissement et le zolpidem agit durant 4 heures alors que la zopiclone agit 6 heures.

Les patients demeurent fidèles à leur hypnotique. En effet, en moyenne le traitement hypnotique est prescrit aux patients depuis près de 2 ans sauf pour 9 personnes qui se sont vu prescrire ce traitement pour la première fois. Or la prescription légale des hypnotiques sur une ordonnance est limitée à 4 semaines sauf pour le Rohypnol® qui est limité à 14 jours. La réglementation sur la prescription des hypnotiques n'est pas toujours respectée et l'on voit souvent des prises chroniques d'hypnotiques avec des reconductions d'ordonnances. On peut remarquer que parmi ces patients, certains suivent le traitement depuis plusieurs mois mais le prennent de façon discontinue, seulement en cas de besoin. Or l'usage sur le long terme de ces hypnotiques n'est pas recommandé car ils perdent de leur efficacité, ont des effets secondaires, ainsi qu'un risque de dépendance comme nous l'avons vu (cf. paragraphe II.1.7). Effectivement parmi eux 30% ont connu un effet secondaire (faiblesse musculaire, troubles de la mémoire, somnolence diurne ou soif). Malgré les effets secondaires, le traitement hypnotique semble convenir aux patients puisqu'ils le prennent depuis plusieurs mois.

Cinq patients ont tout de même changé leur hypnotique lors de leur traitement car la commercialisation du Noctran® a été stoppée pour le remplacer par un autre hypnotique.

De plus, il y a eu peu de tentative de sevrage : 25 personnes ont fait une tentative dans l'échantillon. Ces tentatives ont avorté puisque les patients utilisent à nouveau des hypnotiques. La majorité des personnes n'ont pas fait de tentative de sevrage, peut-être parce qu'elles ne désirent pas en réaliser : elles redoutent qu'après un arrêt de l'hypnotique, leur médecin ne veuille plus le prescrire en cas de rechute.

Enfin seules 16 personnes interrogées trouvent que leur sommeil est mauvais sous hypnotique alors que 59 le trouvent bon ou moyen. On peut penser que ces personnes dormant mieux grâce à l'hypnotique, craignent de suspendre leur traitement et de retrouver un sommeil de moins bonne qualité.

L'enquête officinale réalisée a montré notamment que les hypnotiques sont pris de façon chronique. Des études réalisées à plus grande échelle arrivent à la même conclusion : en France les hypnotiques sont prescrits en grande quantité et de façon continue [1]. Chez certains patients, un évènement de vie stressant (un deuil, un divorce ...) entraîne un stress qui

déstructure le sommeil et engendre une insomnie aiguë. La prescription d'hypnotique sur une courte période va aider à surmonter cette perturbation du sommeil de courte durée et à passer cette étape. Puis il faudra stopper les hypnotiques progressivement au bout de 4 semaines pour éviter de tomber dans les problèmes liés à l'administration chronique d'hypnotiques [9]. Cependant les patients sous hypnotiques ne souffrant plus d'insomnie redoutent qu'un arrêt de leur traitement ne nuise à nouveau à la qualité de leur sommeil. Or comme nous l'avons déjà vu les insomnies représentent le trouble du sommeil le plus fréquent et les français sont de gros consommateurs d'hypnotiques, avec une utilisation sur un long terme qui présente des effets secondaires. Ainsi en cas d'insomnie récente, quels sont les alternatives à l'utilisation des hypnotiques que le pharmacien d'officine peut conseiller ?

4ème PARTIE :
LE CONSEIL A L'OFFICINE :
DES ALTERNATIVES A L'UTILISATION DES
HYPNOTIQUES

Les insomnies représentent un motif de demande de conseils en officine. En cas d'insomnie récente, un traitement et des recommandations d'hygiène de vie peuvent être conseillés par le pharmacien d'officine.

1. Les règles d'hygiène du sommeil

Devant toute plainte d'insomnie, le pharmacien peut délivrer les conseils pour améliorer l'hygiène de vie qui favorise le sommeil.

La nuit que l'on va passer se prépare déjà durant la journée :

Il est donc nécessaire d'éviter les excitants après 16 heures (café, thé, soda à base de cola, vitamine C, tabac). En effet les excitants retardent l'endormissement et augmentent les réveils nocturnes. Chez les personnes sensibles à la caféine, elle peut réduire le temps de sommeil total qui devient plus léger et moins riche en sommeil lent profond.

Il est conseillé de pratiquer une activité sportive modérée régulière telle que la course à pied, la piscine, la marche, suivie de relaxation comme des massages pour favoriser l'endormissement. Toutefois il faut éviter de pratiquer des activités sportives dans les 4 à 5 heures précédant le coucher.

Il est nécessaire d'éviter les siestes ou de réduire leur durée chez les personnes insomniaques car les siestes de l'après-midi d'une durée de 15 à 20 minutes permettent de maintenir la vigilance pour le reste de la journée. Ainsi lorsque des siestes de plus de 20 minutes sont effectuées par des insomniaques, elles « empiètent sur le capital sommeil » de la nuit et favorisent l'insomnie de la première partie de la nuit car l'organisme sera reposé et aura du mal à s'endormir.

Durant le soir :

Il est préférable d'éviter les repas lourds, copieux et difficiles à digérer, ce qui implique de bien se nourrir au petit-déjeuner et au déjeuner. De plus certains aliments favorisent le sommeil alors que d'autres ont au contraire un effet éveillant. Dans [8], le professeur Damien LEGER explique que « le sucre ou les aliments sucrés favorisent un assoupissement dans la demi-heure ou l'heure qui suit. » Ainsi les sucres lents et un petit dessert sucré sont à favoriser au dîner. Alors que les protéines ont un effet stimulant sur l'éveil et leur digestion a tendance à augmenter la température corporelle, ce qui va à l'inverse des conditions d'endormissement. L'apport en protéine sera donc limité le soir et le repas de midi sera le plus favorable à un morceau de viande. Aussi il est nécessaire que le dîner ne soit pas trop tardif,

jusqu'à deux heures avant le coucher. L'alcool est aussi à limiter le soir car il favorise l'endormissement mais il entraîne des réveils nocturnes en deuxième partie de nuit. Enfin, le chocolat noir peut aussi perturber le sommeil. En effet, il contient de la théobromine qui est une molécule voisine de la caféine.

Se relaxer avant l'heure du coucher et ne pas mobiliser l'attention juste avant le coucher. Ainsi, l'activité physique et intellectuelle est à favoriser en première partie de journée mais à proscrire après 17 heures. De même le fait de regarder la télévision au lit stimule le cerveau et est fortement déconseillé.

De plus les douches ou bains chauds sont à éviter avant le coucher car la température corporelle baisse pendant la nuit ce qui va à l'encontre de la physiologie du sommeil.

Les heures de coucher et de lever doivent être régulières y compris le week-end afin de synchroniser le rythme veille-sommeil. Cependant la personne doit aller se coucher seulement lorsqu'elle a sommeil (bâillements, yeux qui piquent). De plus lorsqu'elle se réveille le matin avant le réveil, il lui est conseillé de se lever et de ne pas essayer de se rendormir.

L'environnement de la chambre :

Les facteurs environnementaux c'est à dire l'aménagement de la chambre sont aussi des éléments importants pour améliorer la qualité du sommeil.

Choisir une bonne literie est important pour assurer un bon sommeil ainsi que l'entretien de celle-ci : l'aération, le nettoyage et le change régulier des draps.

L'obscurité la plus complète possible est vivement conseillée dans la chambre. Les volets et rideaux doivent être fermés pour éviter que des sources lumineuses venant de l'extérieur (enseigne clignotante, lampadaire, lever du jour...) viennent perturber le sommeil. De même il est nécessaire d'éteindre les lumières de veille des appareils électroniques présents dans la chambre comme les télévisions, ordinateurs, portables.

Le bruit nocturne provoque aussi des perturbations du sommeil. Afin de les limiter, le téléphone doit être éloigné de la chambre et des boules Quies® peuvent être employées pour être au calme notamment pour les personnes habitant dans les villes, près de routes passantes.

Enfin la température de la chambre doit se situer entre 18 et 20°C pour aider au sommeil. Si elle est trop haute ou trop basse, elle trouble le sommeil [8] [88]. Une fiche sur les mesures d'hygiène du sommeil peut être distribuée aux patients (cf. annexe 3)

En cas d'insomnie légère et d'insomnie due à une mauvaise hygiène du sommeil, le rappel de ces règles peut suffire à retrouver un sommeil de qualité. Dans les cas d'insomnies liées à un événement (deuil, maladie, soucis...), des mesures thérapeutiques peuvent être mises en œuvre.

2. Le conseil allopathique

En officine, des antihistaminiques H1 sont disponibles sans ordonnance et sont utilisés pour leur effet sédatif.

La doxylamine (Donormyl®, Noctyl®, Lidene®) est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines qui réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil. La doxylamine est réservée à l'adulte de plus de 15 ans à la posologie de ½ à 2 comprimés, 15 à 30 minutes avant le coucher. La prométhazine (Phénergan®) est un antihistaminique H1 phénothiazinique possédant des effets sédatifs. La posologie est de 1 à 2 comprimés le soir. Le traitement à base d'antihistaminique H1 doit être de courte durée sur 2 à 5 jours. La doxylamine et la prométhazine étant des antihistaminiques H1, elles possèdent des effets anticholinergiques indésirables comme nous l'avons déjà vu (cf. II.1.4). Ainsi, des effets comme la constipation, la sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation et une confusion notamment chez le sujet âgé peuvent survenir. De plus elles sont contre-indiquées chez les personnes souffrant de glaucome à angle fermé et de troubles uréthro-prostatiques. Aussi, il est important de préciser à la personne qu'elle doit utiliser avec prudence son véhicule ou des machines car la doxylamine et la prométhazine ont une demi-vie de 10 heures en moyenne ce qui entraîne une somnolence diurne [32]. Enfin si un médicament allopathique doit être conseillé chez une femme enceinte, la doxylamine peut l'être de manière ponctuelle car elle a bien été évaluée et elle est utilisée dans le traitement des nausées et vomissements de la femme enceinte [35].

Les antihistaminiques ont des effets secondaires, entraînent une somnolence diurne, ils ne sont donc pas des produits de choix pour le traitement de l'insomnie.

3. Le conseil homéopathique dans l'insomnie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique proposée par un médecin allemand Samuel Hahnemann à la fin du XIXème siècle. Les trois principes de l'homéopathie sont : la similitude, l'individualisation et l'infinitésimalité. Le principe de similitude est que toute substance capable, à dose pondérale, de provoquer des symptômes chez un individu sain peut, à dose infinitésimale, guérir ces mêmes symptômes chez un individu malade. Le principe de l'individualisation est que pour une même maladie, il n'y a pas de soins universels, il existe différents traitements homéopathiques pour deux personnes en fonction de symptômes spécifiques, du ressenti personnel. Le principe de l'infinitésimalité est le résultat des

déconcentrations successives réalisées pour préparer des médicaments homéopathiques en hautes dilutions.

Les avantages à l'utilisation de l'homéopathie par rapport à l'allopathie sont nombreux. L'homéopathie ne présente pas d'effet secondaire nuisible, il n'y a aucune interaction avec d'autres médicaments ou aliments. Les médicaments sont bien tolérés et peuvent être administrés à toutes les personnes (enfant, femme enceinte, sujet âgé). Il n'y a pas de risques de surdosage ni de dépendance à la différence des benzodiazépines. La seule contre-indication à l'homéopathie est l'utilisation de teinture mère chez la femme enceinte car elle contient de l'alcool. L'homéopathie ne provoquant aucun risque de somnolence diurne ou de dépendance, cette thérapeutique est à proposer en premier lieu.

Dans le traitement de l'insomnie occasionnelle, différentes souches homéopathiques pourront être prises suivant les symptômes à la posologie de 5 granules au coucher, à répéter une ou plusieurs fois avant l'endormissement et/ou en cas de réveil nocturne. Les granules devront être pris à distance des repas soit 30 minutes ou 2 heures après ainsi qu'à distance du thé, de la menthe et de la cigarette pour avoir une bouche propre et permettre une meilleure absorption. Les souches homéopathiques indiquées dans le traitement de l'insomnie que le pharmacien peut conseiller sont les suivantes :

- **Aconitum napellus 15 CH** : est indiqué lorsque le réveil se produit vers 1h du matin accompagné de palpitations, d'une sensation d'avoir chaud et d'une certaine anxiété, qui peut être motivé par un cauchemar.

- **Argentum nitricum 9 CH** : pour des patients ayant un comportement de nature précipitée (par exemple des commerciaux toujours pressés).

- **Arnica montana 9 CH** : est conseillé pour un endormissement difficile en raison d'efforts physiques inhabituels.

- **Cocculus indicus 9 CH** : est à proposer pour les personnes souffrant de décalage horaire.

- **Coffea cruda 9 CH** ou **Coffea tosta 9 CH** : sont utilisés lorsque l'endormissement est gêné car la personne ne peut s'empêcher de penser.

- **Gelsemium 7 CH** : est indiqué au cas d'insomnie par anxiété d'anticipation (par exemple des étudiants à la veille d'examens).

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

- **Kalium bromatum 9 CH** : est utilisé dans les endormissements difficiles et les terreurs nocturnes.

- **Nux vomica 15 CH** : pour des personnes dont l'endormissement est gêné par une colère récente et/ou lorsqu'il existe un réveil nocturne vers 3h du matin suivi d'une anxiété importante.

- **Stramonium 9 CH** : est indiqué dans les cauchemars [88] [89].

Des spécialités peuvent aussi être conseillées. Elles sont composées d'une ou plusieurs de ces souches homéopathiques et sont ainsi indiquées en cas d'insomnie occasionnelle. On peut citer parmi ces spécialités :

- **Homéogène 46®** : boîte de 60 comprimés. Médicament homéopathique utilisé dans les troubles légers du sommeil [90].

- **L 72®** : flacon de 30 ml. Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité...) [91].

- **Sédatif PC®** : boîte de 40 ou de 90 comprimés. Médicament homéopathique utilisé dans le traitement de l'irritabilité, de la nervosité, des troubles du sommeil et autres troubles légers liés à l'anxiété et à l'émotivité [90].

- **Quiétude®** : sirop, flacon de 200 ml. Médicament homéopathique utilisé dans le traitement de la nervosité passagère ou des troubles du sommeil chez l'enfant [90].

La composition ainsi que la posologie de ces spécialités sont présentées dans l'annexe 4.

4. Le conseil en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie

La phytothérapie présente un grand intérêt pour le pharmacien d'officine dans le traitement d'une insomnie légère. En effet, elle ne présente pas les effets secondaires et le risque de dépendance des médicaments psychotropes. On peut distinguer deux catégories de plantes : les plantes majeures et les plantes complémentaires. Nous allons voir d'une part les plantes utilisées dans les troubles du sommeil, puis les différentes formes galéniques utilisées en phytothérapie et enfin quelques spécialités employées en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie.

4.1. Les principales plantes utilisées dans l'insomnie

4.1.1. Les plantes majeures :

Les plantes majeures sont les plantes qui sont traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil. Les plantes employées dans les troubles du sommeil sont des plantes aux propriétés sédatives (calmantes) telles que la valériane, la passiflore, l'aubépine, l'eschscholtzia et le houblon [92] [93].

La valériane, *Valeriana officinalis*, Valerianaceae



Figure 31 : Valériane, *Valeriana officinalis*, Valerianaceae.

D'après PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006, p 295 [94]

On utilise le rhizome (tige souterraine) et les racines. Les principaux constituants sont des sesquiterpènes dont l'acide valérénique, des monoterpènes et des valépotriates. Les propriétés sédatives de la valériane seraient dues à la synergie de ses composants, notamment l'acide valérénique et les valépotriates. C'est une plante sédative et relaxante, particulièrement indiquée pour réduire l'activité nerveuse : anxiété, palpitations, ... C'est pourquoi on l'utilise pour traiter l'anxiété (nervosité, agitation) ainsi que pour soulager les insomnies liées à l'anxiété et au stress car elle facilite l'endormissement [92] [93].

On peut noter que plusieurs études semblent indiquer qu'elle permet d'améliorer la qualité du sommeil et de faciliter l'endormissement ce qui en fait une plante de choix dans le traitement de l'insomnie. En effet, seule la valériane semble avoir une efficacité supérieure au placebo sur la qualité subjective du sommeil [95].

La passiflore, *Passiflora incarnata*, Passifloraceae



Figure 32 : Passiflore, *Passiflora incarnata*, Passifloraceae.

D'après PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006, p 229 [94]

On utilise la partie aérienne pour ses propriétés sédatives. Les principaux constituants sont des flavonoïdes, des hétérosides cyanogénétiques et du maltol. L'effet anxiolytique semble dû à une benzoflavone. C'est une plante sédative et antispasmodique. C'est pourquoi la passiflore est recommandée en cas de fragilité nerveuse et d'irritabilité. Elle améliore aussi l'endormissement [92] [93].

L'aubépine, *Crataegus oxycantha*, Rosaceae



Figure 33 : Aubépine, *Crataegus oxycantha*, Rosaceae.

D'après PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006, p 62 [94]

Les parties utilisées sont les sommités fleuries. Les principaux constituants sont des flavonoïdes, des triterpènes et des proanthocyanes. L'aubépine a une propriété sédative et

cardiaque. On attribue aux flavonoïdes et aux proanthocyanes une action de normalisation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. L'aubépine est employée pour atténuer les troubles liés à la nervosité tels qu'irritabilité et sensation de palpitations cardiaques. Elle peut aussi être utilisée pour prévenir les troubles du sommeil [92] [93].

L'eschscholtzia, *Eschscholtzia californica*, Papaveraceae



Figure 34 : Eschscholtzia, *Eschscholtzia californica*, Papaveraceae.

D'après PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006, p 132 [94]

On utilise la partie aérienne fleurie pour ses propriétés sédatives. Ses principaux constituants actifs sont des alcaloïdes isoquinoléïques. Elle est reconnue pour ses propriétés sédatives et antispasmodiques. L'eschscholtzia permet donc de diminuer la nervosité et l'agitation au coucher, et apporte un sommeil plus réparateur [92] [93].

Le houblon, *Humulus lupulus*, Cannabaceae



Figure 35 : Houblon, *Humulus lupulus*, Cannabaceae.

D'après PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006, p 168 [94]

L'inflorescence femelle du houblon est la partie de la plante utilisée. Ses principaux constituants sont des principes amers (humulone, lupulone) et des dérivés oestrogéniques. Les principes amers donnent au houblon des propriétés sédatives, relaxantes, antispasmodiques et facilitent la digestion. Ainsi le houblon est utilisé pour traiter les troubles du sommeil ainsi que la nervosité [92] [93].

4.1.2. Les plantes complémentaires

En plus des plantes majeures présentées ci-dessus, il existe d'autres plantes dont les propriétés complètent l'action des précédentes lorsqu'elles leur sont associées [92] [93].

La **ballote noire**, *Ballota nigra*, *Lamiaceae* possède des propriétés anxiolytiques, antidépressives et sédatives. On l'utilise pour favoriser l'endormissement notamment chez les personnes anxieuses.

Le **coquelicot**, *Papaver rhoeas*, *Papaveraceae* possède des alcaloïdes qui ont une action sur les troubles du sommeil. Leur effet sédatif diminue la nervosité et l'anxiété.

D'autres plantes peuvent être utilisées en phytothérapie dans l'insomnie (cette liste n'est pas exhaustive) :

- Asperule odorante, *Galium odoratum*, *Rubiaceae*.
- Lavande, *Lavandula vera*, *Lamiaceae*.
- Mélisse, *Melissa officinalis*, *Lamiaceae*.
- Millepertuis, *Hypericum perforatum*, *Hypericaceae*.
- Oranger amer = Bigaradier, *Citrus aurantium*, *Rutaceae*.
- Tilleul, *Tilia cordata* ou *Tilia platiphyllous*, *Tiliaceae*.
- Verveine odorante, *Lippia citriodora*, *Verbenaceae*.

Toutes les plantes que nous avons vu sont utilisées séparément ou dans des formules composées de plusieurs plantes. Nous allons voir sous quelles formes utiliser ces plantes dans le traitement de l'insomnie.

4.2. Les différentes façons d'utiliser les plantes en phytothérapie

Les plantes sont traditionnellement utilisées sous formes de tisanes. Les tisanes peuvent être préparées selon deux procédés : l'infusion et la décoction. L'infusion est obtenue en plongeant la plante séchée dans de l'eau qui vient de bouillir. La durée de contact varie de 5 à

15 minutes. On l'utilise surtout pour les parties fragiles comme les feuilles et les fleurs. La décoction est préparée en plongeant une plante fraîche ou séchée dans de l'eau froide que l'on porte à ébullition pendant 10 à 20 minutes. Elle est utilisée pour les racines, écorces, tiges et fruits. Les substances extraites par ces procédés sont celles solubles dans l'eau. Les substances huileuses, ne sont quasiment pas extraites dans les tisanes. Il s'agit de méthodes simples d'utilisation, qui ont leurs adeptes. Cependant il est nécessaire d'administrer une quantité importante d'eau lors de la prise de tisane qui peut obliger la personne à se lever durant la nuit pour aller aux toilettes.

Ainsi en dehors des tisanes, les plantes peuvent être utilisées sous d'autres formes qui sont plus faciles à l'usage. Il existe des extraits de plantes qui sont des préparations obtenues à partir de trempage dans un liquide (solvant). Après évaporation du solvant (eau, alcool, éther), on obtient un extrait dont la consistance sera fluide, molle ou sèche. Les avantages des extraits de plantes sont d'avoir une teneur précise et connue en principe actif à la différence des tisanes ce qui va éviter une variabilité d'action de la plante. Les extraits seront plus concentrés en constituants actifs qu'une simple poudre de la plante ce qui permet d'en limiter la quantité à absorber. Les extraits secs sont utilisés sous forme de gélules ou de comprimés. Cependant dans les extraits certaines molécules sont détruites ou évaporées par l'ébullition. Il existe aussi des suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF) qui préservent l'intégralité des principes actifs de la plante. Les plantes fraîches sont congelées dans l'azote liquide, broyées et mises en suspension dans l'alcool à 30° [92].

4.3. Quelques spécialités en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie

Les différentes plantes aux propriétés sédatives que nous avons vues sont utilisées séparément ou dans des formules composées de plusieurs plantes pour obtenir une action plus efficace. Elles sont utilisées en gélules, en comprimés ou telles quelles sous forme de tisanes. Les spécialités phytothérapeutiques sont nombreuses, nous allons donc présenter les spécialités les plus couramment employées à travers l'annexe 5.

5. L'aromathérapie : une alternative pour le traitement de l'insomnie

L'aromathérapie est une méthode thérapeutique à base d'huile essentielle (HE). Les HE sont obtenues à partir soit de la distillation des plantes aromatiques par entraînement à la vapeur d'eau soit par un pressage mécanique de l'épicarpe pour les agrumes (zestes d'orange, citron). Les HE sont des produits très concentrés et très actifs, il est donc inutile d'en prendre de grandes quantités. Les différents modes d'utilisation des HE sont par voie externe lors d'un massage, dans le bain, par la diffusion et par voie orale [92].

Dans le traitement de l'insomnie, différentes HE sont disponibles à travers les différents modes d'utilisation : par voie externe deux ou trois HE différentes peuvent être mélangées et appliquées à raison de une à deux gouttes trente minutes avant le coucher sur le plexus solaire (région entre le nombril et le sternum) en réalisant un massage [88] [96]. Les différentes HE qui peuvent être utilisées possèdent des actions sur le stress, l'anxiété et l'insomnie :

- HE de lavande officinale (*Lavandula officinalis*)
- HE de basilic (*Ocimum basilicum*)
- HE néroli (*Citrus aurantium var amara*)
- HE de marjolaine (*Origanum majorana*)
- HE de camomille noble (*Chamaemelum nobile*)
- HE de mandarine (*Citrus reticulata*)

Les HE sont aussi utilisées par voie orale en utilisant une goutte d'HE de camomille noble et une goutte de basilic sur un comprimé neutre le soir au coucher [96].

Certaines HE peuvent diffuser grâce à des diffuseurs électriques et être utilisées de la façon suivante :

10 gouttes d'HE de lavandin super (*Lavandula x burnatii* « Super ») additionné de 10 gouttes d'HE de camomille noble plus 10 gouttes d'HE de mandarine puis verser le tout dans un diffuseur et laisser diffuser pendant 15 minutes juste avant le coucher [97]. Il est intéressant de noter qu'un mélange déjà prêt à pulvériser de 12 HE existe (spray PuresSENTIEL sommeil®) [98].

Enfin dans le bain, les HE peuvent aussi être utilisées en réalisant ce mélange : 15 gouttes d'HE de mandarine ajouté de 10 gouttes d'HE de camomille noble additionné de 10 gouttes d'HE de lavandin super dilués dans un support de dispersion pour le bain puis verser le tout dans un bain tiède, tous les soirs si nécessaire [97]. Il a aussi été développé un mélange de 12 HE pour le bain (bain PuresSENTIEL sommeil®) [98].

Cependant les HE sont des produits très concentrés et très actifs. C'est pourquoi en conseil à l'officine, les HE sont contre-indiquées à la femme enceinte ou allaitante, aux enfants de moins de 7 ans, aux personnes ayant des antécédents d'allergies aux composants des HE ainsi qu'aux personnes ayant des antécédents de convulsions (épileptiques) ou d'asthme [92].

6. Les oligoéléments et l'insomnie

L'oligothérapie est une méthode thérapeutique qui emploie des oligoéléments : ce sont des substances indispensables à notre organisme dans le fonctionnement général du métabolisme et présentes en très faibles quantités [99].

Le principal oligoélément utilisé dans l'insomnie est le lithium qui peut être associé au magnésium pour aider à retrouver un sommeil réparateur lors d'un traitement de plusieurs semaines. Plusieurs spécialités sont disponibles : les ampoules Oligosol®, les ampoules Granions® ou les comprimés à sucer Oligostim®. La prise d'oligo-éléments est à faire à jeun ou avant les repas pour favoriser l'absorption au niveau du tube digestif [88] [99].

7. Conseils dans la dispensation de traitements prescrits

Devant une prescription d'hypnotiques, le pharmacien doit apporter des conseils spécifiques pour la dispensation de ces médicaments. Il est nécessaire de renseigner la personne sur les précautions d'emploi à prendre lors de la prise d'hypnotiques. Les médicaments doivent être pris juste avant le coucher. Il est bien entendu important de respecter la prescription et de ne jamais augmenter les doses sans l'avis du médecin. De même une personne qui utilise des hypnotiques de façon chronique qui émet le souhait d'arrêter son traitement, doit en parler à son médecin pour pouvoir réaliser un arrêt progressif. Aussi, il est important de préciser aux personnes le risque de somnolence ou un manque de concentration et qu'elles doivent éviter la conduite automobile et de machines. Enfin le pharmacien, peut rappeler au patient les règles d'hygiène du sommeil qui ont sûrement été vues lors de la consultation médicale et lui remettre une fiche qui les rappelle (cf. annexe 3) [88].

8. Les autres méthodes thérapeutiques

Nous avons vu les méthodes thérapeutiques que le pharmacien d'officine peut appliquer au comptoir. Or les personnes atteintes d'insomnie se seront probablement renseignées sur l'existence d'autres moyens thérapeutiques et souhaiteront avoir plus d'explications. C'est pourquoi le pharmacien d'officine qui est un acteur de santé au contact des personnes se doit de pouvoir expliquer les autres méthodes thérapeutiques disponibles.

8.1. La luminothérapie

Il s'agit du traitement par la lumière du jour. Comme nous l'avons vu précédemment (cf. paragraphe I.1.4), la lumière est un synchroniseur des rythmes circadiens. Ainsi l'apport de lumière du jour à certains moments de la journée et le fait de l'éviter à d'autres moments permet de resynchroniser les rythmes veille/sommeil. Un éclairage du matin entraîne une avance de phase du sommeil et un éclairage du soir un retard de phase. Lors de la luminothérapie, la personne doit s'exposer près d'une lampe ayant une intensité lumineuse supérieure à 2000 lux (un bureau bien éclairé est de 300 à 500 lux). Il est recommandé d'avoir une exposition lumineuse de 10 000 lux, au niveau des yeux, durant 30 à 60 minutes. La personne reste à proximité de la lampe durant la séance et peut continuer ses activités (lire, écrire) en gardant les yeux ouverts sans fixer la source lumineuse. Les indications médicales de la luminothérapie sont :

- **le syndrome de retard de phase** : le patient présente un retard de phase et il se plaint de difficultés d'endormissement ainsi que de difficultés pour se réveiller. L'exposition à une source lumineuse intense le matin va permettre de déclencher un pic de mélatonine plus tôt dans la soirée. De plus il est conseillé d'éviter la lumière en fin de journée (lunettes de soleil) et de diminuer la lumière le soir.

- **le syndrome d'avance de phase** : le patient présente une avance de phase et il se plaint d'endormissement trop tôt dans la soirée et d'éveils au milieu de la nuit. L'exposition à une source lumineuse intense en fin de journée permet de décaler le pic de mélatonine plus tard dans la journée. De plus il est conseillé d'éviter la lumière du jour trop intense le matin.

- **le travail de nuit** : les travailleurs devront s'exposer à la lumière dans la soirée et éviter la lumière le matin et en fin de poste.

- **le décalage horaire (jet lag)** : lors d'un voyage vers l'ouest, le voyageur s'exposera le soir et évitera la lumière le matin. Lors d'un voyage vers l'est, le voyageur s'exposera le matin et évitera la lumière le soir [7] [8].

8.2. La médecine chinoise

La médecine chinoise comprend cinq branches : les méthodes hygiéno-diététiques, le massage Tui Na, la pharmacopée chinoise, les exercices énergétiques et l'acupuncture [7]. Nous avons décidé d'aborder l'acupuncture qui est proposée dans les troubles du sommeil. L'acupuncture consiste à insérer à la surface de la peau des aiguilles qui vont stimuler des points d'acupuncture précis pour permettre de rétablir les fonctions et la santé du patient. Le professeur Damien LEGER dans [8] a réalisé une étude portant sur le point « Paé-Roé » (un point d'acupuncture situé au sommet du crâne) et a montré que plus de 50 % des patients ont bénéficié d'une rémission de leurs troubles du sommeil.

8.3. Les techniques de relaxation

Le stress et l'anxiété sont des facteurs d'insomnie, c'est pourquoi la relaxation fait partie du traitement. Différentes techniques de relaxation existent :

- **la relaxation progressive** : a pour objectif de détendre progressivement tous les muscles. La personne va contracter puis décontracter successivement des zones musculaires (poing, dos, ventre ...) et va sentir la tension musculaire et la détente musculaire qui se crée, pour ensuite pouvoir les décontracter le moment voulu.

- **le training autogène** : signifie « s'entraîner soi-même ». Il s'agit d'une technique de relaxation proche de l'autohypnose grâce à des exercices mentaux. Le patient évoque des sensations de pesanteur et de chaleur dans différentes parties de son corps. La personne se couche, ferme les yeux et répète en elle-même une formule d'intention (par exemple : « ma jambe est lourde ») qui agit sur le corps pour déclencher le processus de relaxation.

- **le biofeedback** : est une discipline qui étudie les liens entre l'activité du cerveau et les fonctions physiologiques. Grâce à des capteurs et à un écran d'ordinateur, un patient nerveux voit et entend son rythme cardiaque, sa respiration, ses contractions musculaires... Ainsi le patient à l'aide de l'appareil et des conseils du médecin, sait quels comportements et quel type de respiration lui permettent de se détendre plus facilement [30].

9. Les questions à poser au comptoir

Lorsqu'une personne se présente à l'officine en se plaignant « de ne pas dormir », le pharmacien doit poser plusieurs questions pour assurer son rôle de conseil.

- Depuis combien de temps avez-vous du mal à dormir ?

Dans le cas d'une insomnie supérieure à 1 mois, il sera nécessaire de diriger le patient vers une consultation médicale pour trouver l'étiologie. Le pharmacien peut remettre un agenda du sommeil (cf. annexe 2) et expliquer son utilisation à la personne (cf. I.2.4.2). Elle pourra ensuite l'apporter lors de sa consultation ce qui facilitera le diagnostic du médecin. Il peut aussi rappeler les règles d'hygiène du sommeil et remettre la fiche concernant ces règles (cf. annexe 3).

Dans le cas d'une insomnie inférieure à 1 mois, de court de terme, le pharmacien peut proposer un traitement ponctuel.

- Avez-vous des difficultés pour vous endormir, des réveils nocturnes ou un réveil précoce en fin de nuit ?

L'insomnie peut être associée à un état dépressif qui se manifeste par un réveil précoce et par une fatigue. La dépression nécessite une consultation médicale, c'est pourquoi dans les cas de réveils précoces avec fatigue qui peut évoquer une dépression, le patient sera dirigé vers le médecin pour établir un diagnostic.

- Quel est votre rythme de vie ? Est-ce que vous fumez ? A quelle fréquence consommez-vous des boissons alcoolisées ?

A travers ces questions, le pharmacien peut alors détecter des erreurs dans le comportement de la personne, envers son hygiène de vie et lui rappeler les règles d'or pour avoir un bon sommeil en lui remettant la fiche conseil (cf. annexe 3). Dans le cas où la personne a une mauvaise hygiène de sommeil, délivrer des conseils pour améliorer son hygiène est suffisant. L'utilisation d'un agenda du sommeil (cf. annexe 2) pourra lui permettre d'établir un lien entre la consommation d'excitants et ses difficultés d'endormissement.

- Prenez-vous des médicaments (corticoïdes, bêtabloquants, théophylline) ?

Certains médicaments peuvent entraîner une insomnie (cf. I.2.3.8). Si une personne se plaint d'insomnie après avoir débuté un traitement médicamenteux, le pharmacien invitera le patient à consulter son médecin pour discuter de son insomnie qui est peut-être due au nouveau traitement.

Après avoir posé ces questions, le pharmacien pourra proposer un traitement ponctuel en cas d'insomnie occasionnelle. Il est préférable de proposer en premier lieu un traitement

homéopathique (Sédatif PC®, Quiétude®) qui ne provoque aucune somnolence diurne, aucune dépendance et aucun effet secondaire, ce qui en fait une thérapeutique de choix. Il peut donc être délivré à tout type de personnes, cependant ceux qui contiennent de l'alcool sont contre-indiqués à la femme enceinte. Les médicaments à base de plantes sont aussi à conseiller en première intention (Euphytose®, Spasmine®) sauf chez la femme enceinte et allaitante. En effet la phytothérapie n'entraîne pas de somnolence diurne, ni de risque de dépendance mais a des effets secondaires et les risques de certains médicaments à base de plantes n'ont pas été assez évalués pour pouvoir être délivrés chez la femme enceinte ou allaitante. La doxylamine (Donormyl®) peut être délivrée de préférence en dernière intention. En effet c'est une antihistaminique H1 qui possède des effets secondaires (cf. IV.2). C'est pourquoi il faut être prudent avec ce médicament mais il n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Enfin le pharmacien devra à chaque délivrance de traitement contre l'insomnie, rappeler les conseils d'hygiène du sommeil et éventuellement fournir un agenda du sommeil qui peut s'avérer utile pour mettre en évidence de mauvaises habitudes, suivre l'évolution des troubles et servir de base de travail lors d'une éventuelle consultation médicale [100] [101].

CONCLUSION

Nous avons vu que le sommeil est un besoin vital qui peut être perturbé de différentes façons. L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent et les Français sont de grands consommateurs d'hypnotiques.

En effet l'enquête officinale que nous avons réalisée dans trois officines différentes a révélé que les hypnotiques étaient souvent utilisés de façon chronique. De plus les femmes consomment davantage d'hypnotiques que les hommes et ils sont davantage consommés par les personnes âgées de plus de 65 ans. Nous avons pu remarquer aussi que l'insomnie est fréquemment associée à une dépression ou à une anxiété. Les données de l'enquête réalisée sur un petit échantillon sont similaires à d'autres enquêtes réalisées à plus grandes échelles.

L'utilisation des hypnotiques ne doit pas excéder quelques jours à 4 semaines car leur utilisation à long terme entraîne une majoration des effets secondaires et l'apparition d'une dépendance. Parmi les hypnotiques sur le marché depuis de nombreuses années, aucun ne peut être utilisé de façon chronique à cause de ses effets secondaires et de la diminution de son efficacité. Cependant la recherche a permis de trouver une nouvelle classe pharmaceutique : les doubles antagonistes de l'orexine dont le suvorexant est dans l'attente d'une autorisation de mise sur le marché et présente peu d'effets secondaires. Les essais semblent concluants car des patients ont pris le suvorexant de façon chronique durant 12 mois puis l'ont arrêté durant 2 mois. Il ne semble pas avoir eu d'effet de rebond à la différence des benzodiazépines et l'efficacité sur le sommeil a été présente tout au long des 12 mois. Si le suvorexant a l'autorisation de mise sur le marché, le médecin pourrait le prescrire dans l'insomnie chronique sans risque de dépendance et selon les premiers résultats, cette molécule aurait moins d'effets secondaires que les benzodiazépines.

De plus face à une plainte d'insomnie le pharmacien peut prendre en charge le patient grâce à des alternatives aux hypnotiques. Dans une insomnie aigue, il peut apporter des conseils d'hygiène du sommeil grâce à des fiches ainsi qu'une médication officinale appropriée au patient (homéopathie, phytothérapie, aromathérapie...). Chez un patient se plaignant d'insomnie chronique, le pharmacien va délivrer des conseils, lui fournir un agenda

du sommeil et le diriger vers le médecin. Enfin le pharmacien a aussi un rôle de conseils dans la dispensation de médicaments sur prescription.

Ainsi dans le domaine de l'insomnie, depuis de nombreuses années peu d'innovations majeures ont eu lieu depuis l'arrivée de la zopiclone et du zolpidem. La découverte des doubles antagonistes de l'orexine semble être une évolution importante dans ce domaine. Au vu de la complexité de la neurobiologie du sommeil, on peut espérer découvrir d'autres classes médicamenteuses qui pourraient guérir durablement l'insomnie sans entraîner d'effets secondaires.

ANNEXES:

ANNEXE 1 : Echelle de somnolence d'Epworth

D'après : BENOIT O., GOLDENBERG F. L'insomnie chronique. Paris : Masson ; 2004, p. 186 [9]

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH⁶

Nom : Prénom : Âge : Date :

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

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

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

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

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

6. JOHNS M.W. — A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 ; 14 : 540-545.

Source : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda_sommeil.pdf [23]

115

ANNEXE 3 : Fiche conseil : Les règles d'hygiène du sommeil

Source : ROYANT-PAROLA S. Les mécanismes du sommeil : rythmes et pathologies. Paris : Le Pommier ; 2007 [2]

BILLARD M. Le guide du sommeil, comment bien dormir. Paris : Odile Jacob; 2007 [7]

Durant la journée :

- Eviter les excitants après 16 heures (café, thé, soda à base de cola, vitamine C, tabac).
- Faire une activité sportive régulière (course à pied, piscine, vélo...) en l'évitant dans les 4 à 5 heures précédant le coucher.
- Eviter la sieste durant la journée ou ne pas faire de sieste de plus de vingt minutes.

Durant la soirée :

- Eviter les repas trop copieux et l'alcool au dîner. Préférer un repas avec des glucides et des légumes et peu de protéines le soir.
- Se relaxer avant l'heure du coucher et ne pas mobiliser l'attention juste avant le coucher. Ne pas regarder la télévision au lit.
- Eviter les douches ou bains chauds avant le coucher.

Durant la nuit :

- Adopter des horaires de sommeil réguliers. Se coucher et se lever à des heures régulières y compris le week-end pour synchroniser le rythme veille-sommeil.
- Ne se coucher que lorsque l'on a sommeil (bâillements, yeux qui piquent)
- Si l'on ne dort pas durant la nuit : se lever et faire autre chose puis se recoucher lorsque l'on sent le sommeil revenir.
- Si l'on est réveillé tôt le matin, il ne faut pas essayer de se rendormir mais se lever et commencer la journée.

Environnement :

- Créer un environnement qui favorise le sommeil : éliminer les sources de bruit, éviter les sources de lumière, une température de la chambre autour de 18-20°C.
- Entretenir sa literie.
- Eteindre les lumières de veille des appareils électroniques présents dans la chambre comme les télévisions, ordinateurs, portables.

ANNEXE 4 : Liste non exhaustive de spécialités homéopathiques dans le traitement des troubles du sommeil

Source : <http://www.boiron.fr/> [90]

<http://www.lehning.com/> [91]

Spécialités	Composition	Posologie	Indication
Homéogène 46® : 60 comprimés orodispersibles	- Hyoscyamus niger 5 CH - Nux moschata 4 CH - Passiflora incarnata 3 DH - Stramonium 5 CH	- Chez l'adulte: 2 comprimés 3 fois par jour. - Chez l'enfant de plus d'un an: 1 comprimé 3 fois par jour.	Troubles légers du sommeil.
L72® : solution buvable en gouttes, flacon de 30 ml	- Sumbulus moschatus 3 DH - Oleum gaultheriae 4 DH - Cicutia virosa 4 DH - Asa foetida 3 DH - Corydalis formosa 3 DH - Ignatia amara 4 DH - Valeriana officinalis 3 DH - Staphysagria 4 DH - Avena sativa TM - Hyoscyamus 2 DH	- Adultes: 30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher - Enfants : quart de dose ou demi-dose selon l'âge. Pas avant 2 ans	Troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité...).
Sédatif PC® : 40 ou 90 comprimés	- Aconitum napellus 6 CH - Belladonna 6 CH - Calendula officinalis 6 CH - Chelidonium majus 6 CH - Abrus precatorius 6 CH - Viburnum opulus 6 CH	Sucer 2 comprimés 3 fois par jour : matin, midi et soir.	Etats anxieux et émotifs. Troubles mineurs du sommeil.
Quiétude® : sirop de 200 ml	- Chamomilla vulgaris 9 CH - Gelsemium 9 CH - Hyoscyamus niger 9 CH - Kalium bromatum 9 CH - Passiflora incarnata 3 DH - Stramonium 9 CH	Une dose de 5 ml, à l'aide de la graduation du godet-doseur, le matin et le soir. La durée maximale du traitement est de 10 jours chez l'enfant de plus de 30 mois.	Nervosité passagère. Troubles mineurs du sommeil.

ANNEXE 5 : Liste non exhaustive de spécialités phytothérapeutiques contre les troubles
du sommeil

Spécialités	Composition	Posologie
Arkogélules Passiflore®, gélules	Passiflore	Adulte : 2 gélules le soir, au moment du repas et 2 au coucher. Enfant > 12 ans : 1 gélule le soir, au moment du repas et 1 au coucher.
Arkogélules Valériane®, gélules	Valériane	Adulte : 2 gélules le soir, au moment du repas et 2 au coucher. Enfant > 12 ans : 1 gélule le soir au moment du repas et 1 au coucher.
Arkogélules Aubépine®, gélules	Aubépine	Adulte : 1 gélule matin, midi et soir, à prendre au moment des repas.
Biocarde®, solution buvable en gouttes	Aubépine, Agripaume, Valériane, Avoine, Mélisse, Passiflore	Adulte : 15 gouttes au repas du soir et 15 gouttes au coucher. Enfant > 6 ans : 6 gouttes au repas du soir et 6 gouttes au coucher.
Euphytose®, comprimés	Valériane, Passiflore, Aubépine, Ballote	Adulte : 1 comprimé au dîner et 1 comprimé au coucher. Enfant > 6 ans : 1 comprimé au dîner.
Médiflor n°14®, tisane	Valériane, Passiflore, Aubépine, Mélisse, Tilleul, Bigaradier	1 tasse à la fin du repas du soir, 1 au coucher et si nécessaire, 1 au cours de la nuit
Spasmine®, comprimés	Valériane, Aubépine	Adulte : 2 à 4 comprimés au coucher. Enfant > 6 ans : 1 à 2 comprimés le soir au coucher.
Tranquital®, comprimés	Valériane, Aubépine	Adulte : 4 à 6 comprimés par jour.
Vagostabyl®, comprimés	Aubépine, Mélisse, Calcium, Magnésium	Adulte : 2 comprimés au dîner, 2 comprimés au coucher. Enfant > 6 ans : 1 comprimé au dîner, 1 comprimé au coucher.
Arkofluides Détente-sommeil ®, ampoules buvables	Aubépine, Passiflore, Oranger, Lavande	Adulte : prendre une ampoule par jour. Enfant > 12 ans : prendre une demi-ampoule par jour.

BIBLIOGRAPHIE :

1. AFSSAPS. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf
consulté le 26/08/2012.
2. ROYANT-PAROLA S. Les mécanismes du sommeil : rythmes et pathologies. Paris : Le Pommier ; 2007.
3. BILLARD M. Le sommeil. Paris : Le Cavalier Bleu ; 2002.
4. BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson ; 2005.
5. VECCHIERINI M.-F. Le guide du sommeil. Paris : J. Libbey Eurotext ; 1997.
6. RECHTSCHAFFEN A., KALES A. A manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. CA: BIS/BRI, Univ. Of California, 1968.
7. BILLARD M. Le guide du sommeil, comment bien dormir. Paris : Odile Jacob; 2007.
8. LEGER D. Le sommeil dans tous ses états. Paris : Plon ; 2010.
9. BENOIT O., GOLDENBERG F. L'insomnie chronique. Paris : Masson ; 2004.
10. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (Inserm) : le sommeil et ses troubles.
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sommeil>
consulté le 08/09/2012.
11. CAPPuccio F.P., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. Sleep 2008; 31:619-626.
12. SPIEGEL K., et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. Nature reviews 2009; 5: 253-261.
13. LA RECHERCHE. Le sommeil. Rev La Recherche, n° 416, Février 2008, p. 75-78.
14. LA RECHERCHE. Les bonnes ondes du sommeil. Rev. La Recherche, n° 410, Juillet-Aout 2007, p. 42-44.
15. JOUVET M. Pourquoi rêvons-nous ? Pourquoi dormons-nous ? Où, quand, comment ? Paris : Odile Jacob ; 2000.

16. Illustration des systèmes de neurones intervenant dans la régulation des états de vigilance.

<http://www.neur-one.fr/sommeil1.pdf>
consulté le 29/09/2012.

17. ROYANT-PAROLA S. Comment retrouver le sommeil par soi-même. Paris : Odile Jacob ; 2002.

18. ESPIE CA. Réussir à surmonter l'insomnie et les problèmes de sommeil. Paris : Interéditions ; 2008.

19. Les troubles du sommeil. Synthèse des études menées à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_10624
consulté le 18/05/2012.

20. MORIN C.M, LEBLANC M, DALEY M, GREGOIRE JP, MERETTE C, Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors, Sleep Med, 2006;7:123–130.

21. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ; recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ; décembre 2006.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522637/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale?xtmc=&xtcr=5
consulté le 18/02/2011.

22. BEYLOT G. Anxiété et troubles du sommeil. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n°470, Janvier 2008, p. 44.

23. Agenda du sommeil de la Haute Autorité de Santé (HAS)
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda_sommeil.pdf
consulté le 18/02/2011.

24. RAUX M. Troubles du sommeil : des examens « à domicile ». Journal. Le Républicain Lorrain, Lundi 17 Janvier 2011, p. 5.

25. La sécurité routière
<http://www.securite-routiere.gouv.fr/conseils-pour-une-route-plus-sure/conseils-pratiques/ma-conduite/fatigue>
consulté le 08/09/2012.

26. Baromètre santé 2005 – Troubles du sommeil : une approche exploratrice ; enquête de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (inpes)

http://www.inpes.sante.fr/Barometres/BS2005/pdf/BS2005_Sommeil.pdf
consulté le 27/03/2012.

27. FAURE S. Hypnotiques. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 468, Novembre 2007, p. 45-49.

28. Schéma du récepteur GABA-A.
<http://www.pharmacology.us/Faculty/TijaJacob>
consulté le 10/10/2012.
29. FAURE S. Benzodiazépines. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 469, Décembre 2007, p. 49-52.
30. BILLIARD M., DAUVILLIERS Y. Les troubles du sommeil, 2^e édition. Paris : Elsevier Masson ; 2012.
31. FAURE S. Les antihistaminiques H₁. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 490, Novembre 2009, p. 49-52.
32. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments, 32^e Edition. Paris : Maloine ; 2012.
33. PRESCRIRE. Zolpidem : Somnambulisme et comportements automatiques. Rev. Prescrire, n° 282, Avril 2007, p. 268.
34. PRESCRIRE. Dépendance au zolpidem. Rev. Prescrire, n° 289, Novembre 2007, p. 831.
35. PRESCRIRE. Plaintes de mauvais sommeil. Rev. Prescrire, n°292, Février 2008, p. 111-117.
36. Site HAS. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf
consulté le 30/09/2012.
37. Fracture du col du fémur.
<http://www.maisons-de-retraite.fr/Ehpad/La-sante-des-seniors/Fracture-du-col-du-femur>
consulté le 28/10/2012.
38. Démence et consommation de benzodiazépines.
<http://www.inserm.fr/espace-journalistes/demence-et-consommation-de-benzodiazepines>
consulté le 28/10/2012.
39. Sanofi-Aventis s'est préparé à la perte de brevet de son somnifère vedette
<http://archives.lesechos.fr/archives/2007/LesEchos/19903-105-ECH.htm>
consulté le 07/11/2012.
40. BROGLIN D. Mécanisme d'action des nouveaux médicaments antiépileptiques. Rev. LA LETTRE DU NEUROLOGUE, n°9, vol. V, Novembre 2001, p. 385-390.
41. LO HS, YANG CM, et al. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. Clin Neuropharmacol. 2010 Mar-Apr;33(2):84-90.

42. MARTIN P. Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété. Rev. LA LETTRE DU PSYCHIATRE, n°1, vol II, Janvier-Février 2006, p. 34-35.

43. BAZIL CW, DAVE J, et al. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. Epilepsy Behav. 2012 Apr;23(4):422-5. Epub 2012 Mar 14.

44. WALSH JK, PERLIS M, et al. Tiagabine increases slow-wave sleep in a dose-dependent fashion without affecting traditional efficacy measures in adults with primary insomnia. J Clin Sleep Med. 2006 Jan 15;2(1):35-41.

45. SPAETH M, BENNETT RM, et al. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):935-42.

46. Xyrem® not recommended for fibromyalgia syndrome in the EU
<http://www.ucb.presscentre.com/News/Xyrem-not-recommended-for-fibromyalgia-syndrome-in-the-EU-1c1.aspx>
consulté le 21/02/2013.

47. Site international de l'Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecine
<http://www.ufcmed.org/>
consulté le 21/02/2013.

48. RUSSO EB, GUY GW, ROBSON PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. Chem Biodivers. 2007 Aug;4(8):1729-43.

49. NICHOLSON AN, TURNER C, et al. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol. 2004 Jun;24(3):305-13.

50. FAURE S. Une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 475, Juin 2008, p. 8.

51. Questions et réponses sur le retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché concernant Rameltéon
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500064662.pdf
consulté le 07/11/2012.

52. PRESCRIRE. Rameltéon et insomnie : demande d'AMM retirée, tant mieux pour les patients. Rev. Prescrire, n°305, Mars 2009, p. 179.

53. Thériaque. Monographie du Valdoxan®.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25255>
consulté le 07/11/2012.

54. L'annuel du médicament 2009. Circadin® Mélatonine (DCI). Rev. Actualités Pharmaceutiques, Hors-série, Avril 2009, p. 20-21.

55. Thériaque. Monographie du Circadin®.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19400>
consulté le 07/11/2012.
56. PRESCRIRE. Mélatonine : autorisée, mais toujours pas de preuve d'efficacité. Rev. Prescrire, n°296, Juin 2008, p.409.
57. Avis de la commission de la transparence concernant le Circadin 2 mg ®
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf
consulté le 18/02/2011.
58. Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ? Site de la HAS.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf
consulté le 18/02/2011.
59. Arrêté du 3 mai 2011 de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. Site Légifrance.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023950837>
consulté le 07/11/2012.
60. DE LECEA L, KILDUFF TS, PEYRON C, et al. The hypocretins : hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc natl Acad Sci USA. 1998; 95:322-27.
61. SAKURAI T, AMENIYA A, ISHII M, et al. Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998; 92:573-85.
62. BILLIARD M. Dysfonctionnement hypocrétergique et troubles du sommeil
http://www.acadpharm.org/dos_public/sommeil_11.10.11_BILLIARD.pdf
consulté le 29/11/2012.
63. CARTER ME, BORG JS, DE LECEA L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal. Curr Opin Pharmacol. 2009 Feb;9(1):39-45.
64. OLLAT H. Narcolepsie et Hypocrétines/Orexines.
Neuropsychiatrie : tendances et débats 2002 ; n°17 : p. 31-38.
http://www.neuropsychiatrie.fr/numero-article.asp?pId_art=217&pId_num=18
consulté le 30/11/2012.
65. A propos d'un nouveau neuromédiateur, l'hypocrétine. Sa place dans la neurophysiologie du sommeil, du bâillement et de l'appétit.
<http://baillement.com/hypocretin.html>
consulté le 30/11/2012.
66. LIN L, FARACO J, LI R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell. 1999; 98:365-76.

67. CHEMELLI RM, WILLIE JT, SINTON CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice : molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999; 98:437-51.
68. NISHINO S, RIPLEY B, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
69. BRISBARE-ROCH C, DINGEMANSE J, KOBERSTEIN R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med*. 2007;13:150-55.
70. TAFTI M. Reply to 'Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans.' *Nat Med*. 2007; 13:525-6.
71. BONNET MH, ARAND DL. Insomnia, metabolic rate and sleep restoration. *J Intern Med*. 2003; 254:23-31.
72. COLEMAN PJ, RENGIER JJ. Orexin receptor antagonists: a review of promising compounds patented since 2006. *Expert Opin Ther Pat*. 2010; 20:307-24.
73. SMART D, SABIDO-DAVID C, BROUGH SJ, et al. SB-334867-A: the first selective orexine-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2001; 132:1179-82.
74. MALHERBE P, BORRONI E, GOBBI L, et al. Biochemical and behavioural characterization of EMPA, a novel high-affinity, selective antagonist for the OX₂ receptor. *Br J Pharmacol*. 2009; 156:1326-41.
75. MORAIRTY SR, REVEL FG, MALHERBE P, et al. Dual hypocretin receptor antagonism is more effective for sleep promotion than antagonism of either receptor alone. *PLoS One*. 2012; 7(7)
76. SCAMMELL TE, WINROW CJ. Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011 February 10; 51: 243-266.
77. Succès en phase II pour le somnifère "first in class" d'Actelion.
http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_771.html
consulté le 19/12/2012.
78. Actelion et Glaxo concluent un partenariat sur Almorexant.
<http://www.capital.fr/bourse/actualites/actelion-et-glaxo-concluent-un-partenariat-sur-almorexant-297141>
consulté le 19/12/2012.
79. Effets secondaires signalés pour le futur somnifère d'Actelion.
<http://fr.reuters.com/article/idFRLDE5BK0ZZ20091221>
consulté le 19/12/2012.
80. Actelion and GSK Discontinue Clinical Development of Almorexant.
<http://www.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1483135>
consulté le 19/12/2012.

81. COX CD, BRESLIN MJ, WHITMAN DB, et al. Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. J Med Chem. 2010 Jul 22;53:5320-32.

82. New Drugs Online Report for suvorexant.

http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4989
consulté le 20/12/2012.

83. New Phase III Data Showed Merck's Investigational Insomnia Medicine Suvorexant Improved Patients' Ability to Fall Asleep and Stay Asleep.

<http://www.mercknewsroom.com/press-release/research-development-news/new-phase-iii-data-showed-mercks-investigational-insomnia-me>
consulté le 20/12/2012

84. Merck Announces New Phase III Data for Suvorexant, an Investigational Insomnia Medicine.

<http://www.mercknewsroom.com/press-release/research-and-development-news/merck-announces-new-phase-iii-data-suvorexant-investigat>
consulté le 20/12/2012

85. Merck Announces FDA Acceptance of New Drug Application for Suvorexant, an Investigational Insomnia Medicine.

<http://www.mercknewsroom.com/press-release/prescription-medicine-news/merck-announces-fda-acceptance-new-drug-application-suvorex>
consulté le 20/12/2012

86. Noctran® 10 mg comprimé sécable : retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à compter du 27 octobre 2011 – Communiqué

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Noctran-R-10-mg-comprime-secable-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-a-compter-du-27-octobre-2011-Communiqu>
consulté le 10/01/2012

87. Guide « Bien dormir, mieux vivre » de l'Inpes

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1215.pdf>
consulté le 18/04/2011

88. BERTHELEMY S. Conseils à un patient se plaignant d'insomnie. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 511, Décembre 2011, p. 35-38.

89. MASSON JL. L'homéopathie de A à Z. Paris : Marabout ; 2012.

90. Médicament homéopathique Boiron

<http://www.boiron.fr/>
consulté le 21/02/2013

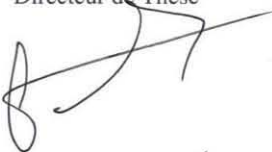
91. Laboratoires Lehning

<http://www.lehning.com/>
consulté le 21/02/2013

92. VIDAL Le guide des plantes qui soignent. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2010.
93. BEYLOT G. Anxiété et troubles du sommeil. Rev. Actualités Pharmaceutiques, n° 470, Janvier 2008, p. 46-47.
94. PIERRE M, LYS M. Secrets des plantes. Chamalières : Editions Artémis ; 2006.
95. PRESCRIRE. Bien utiliser les plantes pour soigner. Rev. Prescire, n° 286, Août 2007, p. 564-567.
96. GOEB P, PESONI D. Huiles essentielles Guide d'utilisation. Paris : Editions Ravintsara ; 2009.
97. Site comptoir aroma
<http://www.comptoiraroma.fr/>
consulté le 27/02/2013
98. Site puresSENTIEL
<http://www.puresSENTIEL.com/fr/>
consulté le 27/02/2013
99. Site Oligomed
<http://www.oligomed.com/insomnie.php>
consulté le 27/02/2013
100. BONTEMPS F. Le conseil à l'officine dans la poche. Rueil-Malmaison : Pro-Officina ; 2009.
101. CAQUET R. La médication officinale. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2009.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 07 Juin 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Jérôme TOMBA <u>Sujet</u> : Prise en charge de l'insomnie par le pharmacien d'officine <u>Jury</u> : Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences Juges : M. Jean-Luc SCHAFF, Médecin neurologue, Praticien hospitalier en neurologie M. Jacques MENOUX, Pharmacien d'officine	Vu, Nancy, le 10 Avril 2013 Le Président du Jury Directeur de Thèse   G. TROCKLE
Vu et approuvé, Nancy, le 29 Avril 2013 p.o Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,   Francine PAULUS Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen	Vu, Nancy, le 7.05.2013, Le Président de l'Université de Lorraine,   Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 6123

N° d'identification :

TITRE

LA PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Thèse soutenue le 07 Juin 2013

Par Jérôme TOMBA

RESUME :

Le sommeil est une activité biologique essentielle. Cependant de nombreux Français souffrent d'insomnie et prennent régulièrement des hypnotiques. En effet l'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. Cependant la prise prolongée d'hypnotiques disponibles actuellement sur le marché n'est pas sans danger et a de nombreux effets secondaires. C'est pourquoi une nouvelle classe d'hypnotique : les doubles antagonistes de l'orexine ont été développés et aident les patients à s'endormir et à rester endormis tout en ayant moins d'effets secondaires. Le suvorexant est actuellement dans l'attente d'une autorisation de mise sur le marché. Une enquête a été réalisée dans trois officines afin d'évaluer la consommation des hypnotiques et a permis de montrer qu'ils sont souvent prescrits de façon chronique et dans quelles conditions. Le pharmacien a un rôle à jouer dans le traitement de l'insomnie. Dans les insomnies aiguës il peut délivrer des conseils sous forme de fiches pour améliorer l'hygiène de vie pour favoriser le sommeil ainsi que des mesures thérapeutiques qui sont des alternatives à l'emploi d'hypnotiques (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie). Dans les cas où il s'agit d'une insomnie chronique, il va diriger la personne vers le médecin.

MOTS CLES :

Insomnie ; Hypnotiques ; Almorexant ; Suvorexant ; Enquête officinale ; Prise en charge officinale ; Conseils

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 3-6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle