

ANNÉE 2016

N° 001

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Quentin Poisblaud

présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2016

**Étude clinique originale en Pays de la Loire de
l'utilisation de médicaments dans les troubles du
sommeil. Vers une approche intégrative ?**

Président : Monsieur Le Professeur Alain PINEAU,

Directeur de thèse : Madame Le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU,

Membre du jury : Madame le Docteur Marie COMMEIL,

Madame le Docteur Françoise NAZIH,

Madame le Docteur Anne SAUVAGET.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Alain PINEAU.

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, ancien Doyen de la faculté de pharmacie de Nantes.

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

Maître de Conférences Universitaire, Praticien Hospitalier en Pharmacologie Clinique.

Pour avoir susciter chez moi l'envie de travailler sur un projet extrêmement intéressant et ambitieux, pour tous nos échanges instructifs, pour avoir accepté de diriger, de corriger et avoir permis la réalisation de mon travail, je te témoigne ma plus grande reconnaissance et toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Marie COMMEIL.

Pharmacien d'officine titulaire à Nantes, Maître de stage.

Pour m'avoir permis de prendre mon envol au comptoir, pour la confiance que vous avez su m'accorder, pour avoir accepté d'être ma maître de stage pour le stage de fin d'études de 6^{ème} année, je tiens sincèrement à vous témoigner toute ma sympathie et mon plus grand respect.

À Madame le Docteur Françoise NAZIH.

Maître de Conférences Universitaire en Biochimie Pharmaceutique à Nantes.

Pour m'avoir tendu la main à un moment particulier en troisième année (en association avec Monsieur MERLE), pour toutes vos interventions auprès des étudiants de la p1 à maintenant, pour ces midis de l'officine qui apportent beaucoup aux étudiants y participant, pour toutes ces raisons, je vous remercie chaleureusement.

À Madame le Docteur Anne SAUVAGET.

Psychiatre au CHU de Nantes.

Pour votre aide dans la réalisation de mon travail et votre présence en tant que membre de jury, je vous remercie.

À toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement pour la réalisation de ce travail, et qui l'ont rendu possible.

Un grand merci à Fanny, François, Mélanie et Marylène et à toute l'équipe du CEIP-A.

À mon futur confrère Luciano Broccato.

Pour notre collaboration durant tout ce travail, merci à toi. Si tu as des questions pour de la bureautique, n'hésite pas...

À mes parents et ma sœur.

Merci pour votre soutien tout au long de ces années et pour avoir fait de moi ce que je suis.

À tous mes relecteurs.

Pour avoir méticuleusement relevé les fautes d'orthographe et de syntaxe délibérément introduites dans ce travail, votre test est validé, je vous en remercie.

À tous mes amis Nantais.

Pour toutes les soirées merveilleuses, pour toutes ces amitiés ayant vu le jour, un grand merci d'avoir rendu mes années de fac inoubliables.

À Eugénie.

Pour ta joie de vivre, pour ta présence à mes côtés depuis maintenant deux ans et encore pour longtemps.

Table des matières

Liste des figures	6
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Introduction	11
I. Les troubles du sommeil : classification des différents troubles du sommeil et revue des thérapeutiques recommandées	13
A. Classification des troubles du sommeil	13
1. Architecture du sommeil.....	13
2. Classification des troubles du sommeil	14
B. Place des médicaments dans le traitement.....	32
1. Le spectre de l'éveil au sein du sommeil et de la veille	32
2. L'interrupteur veille/sommeil.....	35
3. Les médicaments ayant des propriétés sédatives.....	38
C. Les médicaments hypnotiques actuellement utilisés en France	43
1. Les benzodiazépines.....	44
2. Les apparentés aux benzodiazépines.....	57
3. Les antihistaminiques	63
4. Les mélatoninergiques.....	71
D. Traitement de l'insomnie chez l'adulte : les recommandations actuelles	74
II. L'étude « HYPNSOSIS », observation à l'échelle régionale de la consommation de médicaments à visée hypnotique.....	75
A. Présentation de l'étude	75
1. Justification de l'étude.....	75
2. Objectifs de l'étude « HYPNOSIS »	76
3. Description du déroulement de l'étude.....	77
B. Description générale des résultats de l'étude « HYPNOSIS ».....	79
1. La population étudiée.....	79
2. Évaluation de la consommation des substances à visée hypnotique	81
C. Matériel et méthode de l'étude ancillaire	83
1. Les patients concernés.....	83
2. Objectif de l'étude ancillaire	83
D. Sélection des dossiers patients pour lesquels il y a des traitements médicamenteux associés : résultats de l'étude ancillaire.....	84
1. Flowchart de l'étude	84

2.	Étude des médicaments reçus à finalité hypnotique chez les 348 patients de l'étude ancillaire.....	85
3.	Étude des patients recevant au moins un médicament à finalité hypnotique sans autre médicament associé.....	87
4.	Étude des patients ayant au moins un médicament à finalité hypnotique associé à au moins un autre traitement médicamenteux.....	90
III.	Discussion générale.....	119
A.	Interprétation des résultats obtenus, analyse de l'aspect pharmacologique	119
1.	Données d'ordre général.....	119
2.	Analyse des résultats de l'étude ancillaire.....	120
B.	Analyse des pistes d'amélioration par des prescripteurs : aspect thérapeutique	134
1.	Étude des « associations sédatives »	135
2.	Étude des « associations neutres ».....	139
3.	Limites des pistes d'amélioration envisagées dans la partie III-A.....	139
4.	Conclusion	140
	Conclusion générale	141
	Liste des annexes	142
	Bibliographie	151

Liste des figures

Figure 1 : Hypnogramme représentant le déroulement d'une nuit de sommeil.

Figure 2 : Spectre de l'éveil au sein du sommeil et de la veille.

Figure 3 : Le système réticulé activateur ascendant.

Figure 4 : Interrupteur veille/sommeil.

Figure 5 : Récepteur H1 de l'histamine.

Figure 6 : Projections histaminergiques de l'hypothalamus : dans le cerveau, l'histamine est produite dans le NTM (Noyau TubéroMamillaire) de l'hypothalamus.

Figure 7 : Structure du récepteur GABA-A.

Figure 8 : Modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A.

Figure 9 : Formule chimique éclatée du loprazolam.

Figure 10 : Présentation du packaging de l'HAVLANE®.

Figure 11 : Formule chimique éclatée du lormétazépam.

Figure 12 : Présentation du packaging du NOCTAMIDE®.

Figure 13 : Formule chimique éclatée du témazépam.

Figure 14 : Présentation du packaging du NORMISON®.

Figure 15 : Formule chimique éclatée du nitrazépam.

Figure 16 : Présentation du packaging du MOGADON®.

Figure 17 : Formule chimique éclatée de l'estazolam.

Figure 18 : Présentation du packaging du NUCTALON®.

Figure 19 : Comparaison de l'utilisation à long terme des benzodiazépines hypnotiques et des « Z drugs ».

Figure 20 : Formule chimique éclatée de la zopiclone.

Figure 21 : Présentation du packaging de l'IMOVANE®.

Figure 22 : Formule chimique éclatée du zolpidem.

Figure 23 : Présentation du packaging du STILNOX®.

Figure 24 : Formule chimique éclatée de la doxylamine.

Figure 25 : Présentation du packaging du DONORMYL® en comprimés.

Figure 26 : Formule chimique éclatée de la prométhazine.

Figure 27 : Présentation du packaging du PHÉNERGAN®.

Figure 28 : Formule chimique éclatée de l'alimémazine.

Figure 29 : Présentation du packaging du THÉRALÈNE® en comprimés.

Figure 30 : Présentation du packaging du THÉRALÈNE® en sirop.

Figure 31 : Graphique représentant la situation maritale des patients interrogés.

Figure 32 : Graphique représentant la situation professionnelle des patients interrogés.

Figure 33 : Graphique représentant le nombre de patients consommant chaque substance.

Figure 34 : Graphique représentant les classes de médicaments utilisées à finalité hypnotique chez les 348 patients consommant au moins un médicament dans cet objectif.

Figure 35 : Graphique quantifiant les différentes associations de médicaments à visée hypnotique.

Figure 36 : Graphique représentant le nombre de substances à visée hypnotique, classées par grands groupes, consommées chez les patients n'ayant pas de traitement associé.

Figure 37 : Graphique représentant la consommation des différentes substances utilisées à visée hypnotique chez les patients ayant au moins un traitement associé.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau représentant les associations entre les médicaments utilisés à visée hypnotique et ceux associés qui sont sédatifs.

Tableau 2 : Tableau des triples associations sédatives.

Tableau 3 : Tableau des triples associations sédatives déconseillées.

Tableau 4 : Tableau des associations entre les médicaments reçus à finalité hypnotique et les médicaments associés considérés comme « neutres ».

Tableau 5 : Tableau représentant les associations sédatives « à revoir » selon les prescripteurs.

Tableau 6 : Tableau des triples associations sédatives « à revoir » selon les prescripteurs.

Liste des abréviations

A : Amygdale.

ADRO : Antagonistes Doubles des Récepteurs de l'Orexine.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

AntiH1 : Antihistaminiques de type 1.

ASRO-1 : Antagoniste Spécifique des Récepteurs à l'Orexine de type 1.

ASRO-2 : Antagoniste Spécifique des Récepteurs à l'Orexine de type 2.

ATD : Antidépresseur.

ATG : Antalgique.

BZD : Benzodiazépine.

CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances-Addictovigilances.

CETD : Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur.

c-FOS : cellulaire-Féline OstéoSarcome.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

Cmax : Concentration Maximale de la substance.

CPF : Cortex PréFrontal.

DPP4 : DiPeptidyl Peptidase de type 4.

EEG : Électroencéphalogramme.

GABA : Gamma Amino-Butyrique Acide.

GAD : Glutamic Acid Decarboxylase.

GLP-1 : Glucagon Like Peptide de type 1.

H : Hippocampe.

HAS : Haute Autorité de Santé.

5-HT : 5 HydroxyTryptamine (=sérotonine).

Hy : Hypothalamus.

IgE : Immunoglobuline de type E.

IRSS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine.

LAT : Lateral hypothalamus.

L-DOPA : L-DihydroxyPhénylAlanine.

LH-RH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (aussi gonadolibérine).

MAP GABA-A : Modulateur Allostérique Positif des récepteurs de type GABA-A.

ME : Moelle Épinière.

NA : Noyau Accumbens.

NSC : Noyau SupraChiasmatique.

NT : Tronc Cérébral.

NTM : Noyau TubéroMamillaire.

PB ou PEB : Prosencéphale Basal.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

S : Striatum.

SERM : Modulateur Sélectif des Récepteurs aux Estrogènes.

T : Thalamus.

T1/2 : Demi-vie d'élimination.

Tmax : Temps après administration ou la concentration de la substance est maximale (Cmax) dans le sang.

TSH : Thyréostimuline ou Thyrotropine.

VIAAT : Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporters.

VLPO : Noyau Pré-Optique VentroLatéral.

Introduction

Au même titre que l'on respire ou que notre sang circule dans notre corps grâce à la pompe qu'est notre cœur, le sommeil est avant tout une fonction vitale. En effet, nous passons presque un tiers de notre vie à dormir, cette fonction a un rôle clé pour l'être humain. Il a été démontré que le retard accumulé de sommeil ou la privation de sommeil peut engendrer des conséquences à court terme : une baisse de la vigilance peut avoir des retentissements importants que ce soit au niveau scolaire ou professionnel tel que la baisse potentielle du niveau de concentration ; au niveau social ce qui peut se manifester par un éventuel repli sur soi. Si l'on s'intéresse à l'impact positif du sommeil sur le long terme, il a été démontré tout d'abord que cela joue un rôle majeur sur nos capacités cognitives, d'apprentissage, ou encore sur notre capacité à « affronter » une situation nouvelle. Bien évidemment, le sommeil aura également une action indéniable sur notre bien-être au quotidien. Ce besoin en sommeil va varier d'une personne à une autre (petits et gros dormeurs), ainsi qu'en fonction de l'âge ou de l'environnement ou encore des habitudes de vie de la personne. Sa fonction restera la même, consolider la mémoire innée et la mémoire acquise en permettant de maintenir les connexions entre les neurones. Le sommeil va permettre de favoriser le stockage et l'organisation de nouvelles connaissances. Le cerveau a pour cela besoin d'être coupé de toutes les stimulations extérieures. A l'égale d'une position assise ou allongée pour reposer les muscles et les articulations, le sommeil est le moyen de récupération du cerveau (1) (2).

Il paraît donc évident qu'un manque de sommeil a des conséquences néfastes pour la santé humaine. Quelle qu'en soit la cause, car il existe en effet une classification bien précise des différents troubles du sommeil, toute manifestation de tels signes doit nécessiter une évaluation clinique diagnostique afin de solutionner au mieux ces problèmes de sommeil. Nous aborderons tout cela plus en détails par la suite.

Le travail en officine de ville permet de se rendre compte très rapidement de plusieurs aspects importants concernant les troubles du sommeil, comme notamment que près d'un français sur cinq semble en souffrir (1). La demande se manifeste soit par du conseil ou par la présentation d'ordonnances de médicaments à visée hypnotiques, prescrits par un médecin. Il est fréquent de voir des ordonnances d'hypnotiques normalement prescrites pour 28 jours, or le traitement principal des troubles du sommeil doit être ponctuel, renouvelées en continu après de nombreux essais pour

essayer de diminuer ces consommations. Un rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) datant de décembre 2013 stipulait déjà que parmi les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, 17% (3) prenaient leur traitement en continu. Autre constat, le nombre de personnes qui arrivent à l'officine avec des ordonnances d'hypnotiques et qui présentent un traitement concomitant (ancien ou nouveau), de part les nombreux symptômes associés (4) (5) à l'insomnie chronique, pouvant avoir une influence sur leur sommeil est loin d'être à négliger.

Une étude vient d'être menée par le service de pharmacologie clinique du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nantes : « HYPNOSIS ». Elle a pour objectif de caractériser les différentes substances, médicamenteuses ou pas, prises pour améliorer le sommeil. Parmi les items recueillis au cours de cette étude, figure l'ensemble des médicaments pris par les patients. Ces traitements sont susceptibles d'avoir un impact positif ou négatif sur le sommeil.

Le travail est bâti à partir des résultats de l'étude. Est-il possible d'optimiser d'un point de vue pharmacologique les prescriptions concernant les troubles du sommeil afin d'éviter des effets cumulatifs indésirables ou antagonistes lorsqu'une personne se voit prescrire un traitement pour le sommeil, et qu'elle prend déjà d'autres molécules pour traiter un autre trouble mental ou une autre pathologie ? Et si oui, dans quelles proportions une amélioration est envisageable ?

Ainsi, nous allons dans un premier temps faire le point sur les différents troubles du sommeil existants et comment les différencier pour ensuite aborder la place des diverses molécules d'intérêts dans le traitement des troubles du sommeil en fonction des recommandations actuelles (de l'ANSM et de l'HAS : Haute Autorité de Santé) (6) (7) (8) (9). Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux patients de l'étude « HYPNOSIS » qui en plus de consommer des médicaments à visée hypnotiques sont sous traitement pour des pathologies en lien ou complètement annexes et à partir d'une analyse pharmacologique tenter de proposer des pistes d'amélioration.

I. Les troubles du sommeil : classification des différents troubles du sommeil et revue des thérapeutiques recommandées

A. Classification des troubles du sommeil

1. Architecture du sommeil

Avant d'aborder les troubles du sommeil, il paraît indispensable de faire un petit rappel sur l'architecture du sommeil. Grâce à un examen de polysomnographie, on peut enregistrer et étudier les données du sommeil tout au long de la nuit. Des électrodes collées au niveau du crâne, des yeux et des muscles vont permettre d'enregistrer respectivement l'activité électrique du cerveau, les mouvements oculaires ainsi que l'activité musculaire. Ainsi, on va se rendre compte qu'au cours d'une nuit, l'être humain effectue plusieurs cycles similaires (entre 3 et 5 en fonction des sujets) d'une durée moyenne de 100 minutes, eux-mêmes découpés en plusieurs stades qui se distinguent aisément de part l'activité électrique du cerveau, les mouvements des yeux ou les réflexes musculaires qui changent d'un stade à un autre.

On va donc distinguer cinq stades distincts :

- le sommeil paradoxal ou à mouvements oculaires rapides. Dans cet état, le réveil est difficile, l'activité musculaire est quasi nulle alors que le cerveau reste actif (idem phase 1 du sommeil non paradoxal). Ce stade, comme les autres se répète donc cycliquement toutes les 80 à 100 minutes au cours d'une nuit ; néanmoins, la durée des phases de sommeil paradoxal a tendance à s'allonger en deuxième partie de nuit à l'inverse des stades 3 et 4 du sommeil non paradoxal qui sont plus importants dans la première moitié de la nuit et qui diminuent au fur et à mesure de l'avancée de cette dernière.
- le sommeil à ondes lentes ou sommeil non paradoxal va lui se découper en quatre sous stades distincts qui apparaissent successivement après le coucher ; dans un premier temps vient le stade 1 du sommeil à ondes lentes caractérisé par un état de transition entre la veille et le sommeil, ce stade ne représente que 5% de la nuit environ. Vient ensuite le stade 2 du sommeil à ondes lentes où la diminution de l'activité cérébrale s'amplifie encore un peu plus. Ce stade est caractérisé par des ondes spécifiques à l'EEG (ÉlectroEncéphaloGramme) et correspond à environ 50% du temps de sommeil. Enfin, le stade 3 et 4 du sommeil à ondes lentes

apparaissent naturellement et se caractérisent par un ralentissement toujours plus important de l'activité cérébrale, il devient de plus en plus difficile de réveiller la personne en état de sommeil profond dans la mesure où elle devient bien moins réactive aux stimuli extérieurs. Ces deux sous-stades représentent environ 20% du temps de sommeil (1). La figure ci-dessous nous montre l'enchaînement des différents cycles successifs au cours d'une nuit de sommeil :

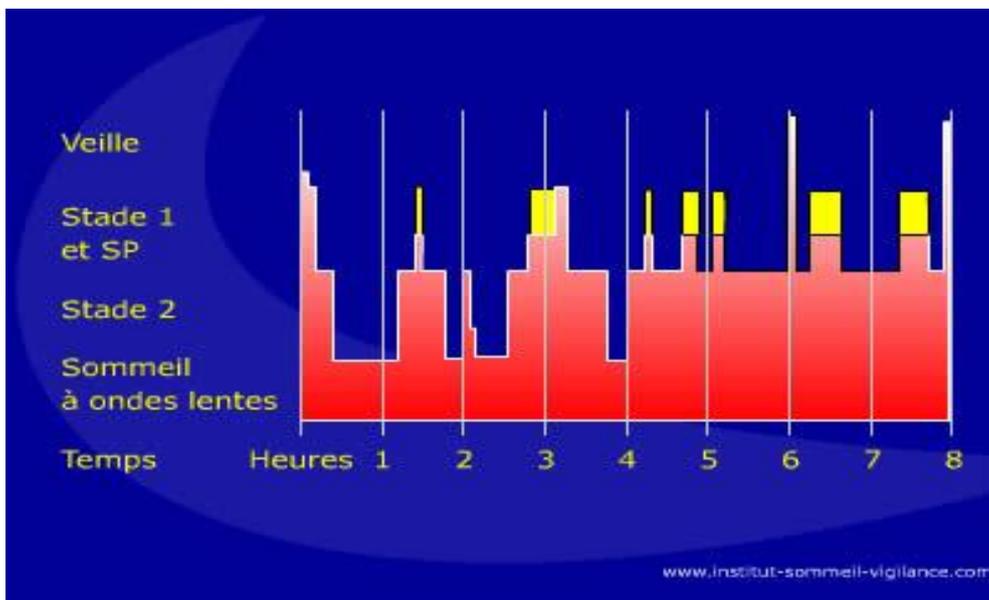


Figure 1 : Hypnogramme représentant le déroulement d'une nuit de sommeil. (1).

En observant l'hypnogramme ci-dessus, on se rend compte que plus la durée du sommeil avance et plus la durée des phases du sommeil paradoxal s'allonge et les phases 3 et 4 du sommeil à ondes lentes ont tendance à disparaître.

2. Classification des troubles du sommeil

a) Les troubles primaires du sommeil

On parle de troubles primaires du sommeil lorsqu'on ne peut affecter aucune autre cause parmi celles énoncées dans la liste suivante : autre trouble mental, pathologie médicale ou substance pouvant perturber le sommeil. Par conséquent, on en déduit que ces troubles résultent d'anomalies endogènes des mécanismes responsables de la genèse du sommeil (10).

(1) Les dyssomnies

Elles se caractérisent par une perturbation au niveau de l'endormissement, du maintien du sommeil et de la vigilance diurne.

(a) *L'insomnie primaire*

Le diagnostic d'insomnie primaire doit être posé lorsque le patient se plaint d'une latence d'endormissement importante et/ou de réveils nocturnes et/ou d'un sommeil non réparateur pendant au moins un mois. Cette insomnie primaire doit être à l'origine d'un retentissement négatif en journée : moindre productivité au travail, stress lié aux relations sociales et professionnelles, irritabilité diurne, mauvaise concentration... De plus, ce problème d'insomnie ne doit pas être du à un autre trouble mental (humeur dépressive, anxieuse,...) ou bien à l'ingestion de substances pouvant affecter le sommeil sinon le diagnostic initial devrait être revu et modifié.

Bien évidemment, les personnes souffrant d'insomnies primaires peuvent présenter d'autres signes caractéristiques telle qu'une angoisse (11) plus marquée à l'approche de l'heure du coucher et d'un conditionnement négatif autour de cela, plus l'individu s'efforce de dormir, plus il devient frustré et angoissé et moins il s'avère capable de dormir. Et à l'inverse, il n'aura parfois aucune difficulté, et ceux malgré lui, à trouver le sommeil dans des situations où il n'essaye pas d'y arriver comme en regardant la télévision ou en lisant (10).

De cette souffrance marquée en journée, l'individu souffrant d'insomnie primaire peut acquérir des comportements qui lui seront défavorables comme le fait de faire des siestes allongées (12), ou de se coucher de plus en plus tard le soir. Un individu souffrant d'insomnie primaire sera aussi plus sensible à la moindre diminution de son temps de sommeil.

Environ 15 à 20% des personnes ayant fait des examens plus approfondis dans un centre spécialisé pour des troubles du sommeil seraient en proie à des troubles d'insomnie primaire (10).

(b) L'hypersomnie primaire

Le diagnostic d'hypersomnie primaire doit être posé lorsque le patient souffre d'une somnolence excessive depuis au moins un mois, ce qui se manifeste par des nuits à rallonge et des siestes diurnes quasi quotidiennes qui s'avèrent en plus très souvent vécues comme non réparatrices (10). De la même manière que pour l'insomnie primaire, l'hypersomnie primaire est à l'origine d'une souffrance diurne de part les difficultés pouvant être rencontrées au travail pour se concentrer, et encore plus dans la mesure où l'hypersomniaque aura de vraies difficultés à se réveiller le matin ce qui peut le rendre confus ou irritable. La somnolence diurne survient progressivement à l'inverse d'une « attaque » de sommeil comme chez les narcoleptiques. Cette baisse de vigilance survient généralement lors d'activités peu stimulantes (conférence, lecture, conduite sur de longues distances...) (13). La souffrance peut être d'autant plus accentuée que la somnolence, souvent attribuée à tort à de l'ennui ou de la paresse, peut être à l'origine d'une rupture des relations sociales et familiales.

Une forme particulière dite récurrente de l'hypersomnie primaire, aussi appelée syndrome de Kleine-Levin est diagnostiquée lorsqu'il y a des périodes de somnolence excessive pendant au moins trois jours et ce plusieurs fois par an, pendant au moins deux ans (14). Dans ce type de cas, la personne est capable de dormir presque 20 heures d'affilées. Les épisodes de récurrence sont aussi accompagnés de signes cliniques témoignant une certaine désinhibition avec des comportements de type masturbations manifestes chez les hommes et hyperphagie compulsive chez les femmes (10) (15). On retrouvera aussi parfois une certaine irritabilité et des comportements impulsifs.

(c) La narcolepsie

Le diagnostic de narcolepsie doit être posé lorsque quotidiennement, pendant au moins trois mois, surviennent des attaques irrésistibles d'un sommeil réparateur. Ces attaques peuvent réapparaître quelques heures seulement après la dernière. La somnolence sera comme dans l'hypersomnie primaire exacerbée lors des situations peu stimulantes et peut durer d'une dizaine de minutes à une heure (10). Les patients narcoleptiques doivent également présenter au moins l'un des deux symptômes suivants pour que le diagnostic soit envisagé clairement :

- **une cataplexie**, c'est-à-dire des épisodes de perte soudaine bilatérale et réversible du tonus musculaire, d'une durée de quelques secondes à quelques minutes et le plus

souvent en rapport avec des émotions intenses (colère, surprise, rire...). Ces épisodes de cataplexie ne se prolongent pas souvent par une phase de sommeil lorsqu'ils sont eux-mêmes prolongés (10). La cataplexie n'apparaît pas en même temps que la somnolence mais bien des années plus tard ce qui peut être responsable d'un diagnostic tardif chez certains individus ne considérant pas la somnolence diurne excessive comme un symptôme d'alerte en soit. La perte du tonus musculaire peut ne pas être visible par l'entourage : simple relâchement de la mâchoire, chute des paupières ; elle peut aussi être beaucoup plus impressionnante et se manifester par la chute de la personne ou des objets qu'elle tient.

- **l'intrusion récurrente d'éléments du sommeil paradoxal lors des transitions veille-sommeil** se manifestant par des paralysies de la musculature volontaire ou des hallucinations oniriques (16) soit juste avant l'endormissement (hallucinations hypnagogiques) ou bien juste après le réveil (hallucinations hypnopompiques).

Certains individus ressentent même, en plus de leurs attaques répétées de sommeil, une somnolence diurne excessive (17) ce qui peut parfois faire penser à un hypersomniaque primaire. Comme vu précédemment, les troubles narcoleptiques ont des conséquences néfastes sur les relations sociales des personnes qui en souffrent car de peur de s'endormir subitement ou de faire une cataplexie, les narcoleptiques hésitent à s'engager dans des relations. Et quand bien même ils s'efforceraient d'essayer de créer des liens, tous leurs efforts consentis pour essayer de maîtriser au mieux leurs émotions afin d'éviter une cataplexie pourraient être perçus comme un manque d'expressivité pouvant jouer en leur défaveur. Bien sûr, n'oublions pas de mentionner le risque encouru dès lors qu'une personne souhaite utiliser un véhicule motorisé.

(d) Les troubles du sommeil liés à la respiration

Le diagnostic de trouble du sommeil lié à la respiration doit être posé lorsqu'il y a un fractionnement du sommeil entraînant une somnolence diurne excessive (et c'est bien cela la plainte principale) ou de l'insomnie, à cause d'anomalies de la ventilation survenant pendant le sommeil. Cette somnolence diurne excessive est liée au fait qu'il y a de nombreux réveils nocturnes lorsque l'individu tente de retrouver son souffle (10). La somnolence, bien que variable, peut être extrême et dans certains cas, le sujet peut s'endormir en parlant ou en marchant. L'insomnie, les nombreux réveils nocturnes ou encore le sommeil non réparateur sont plus rarement le symptôme d'appel ou la plainte

principale car le sujet peut ne pas toujours avoir conscience de ses réveils se manifestant par des ronflements bruyants, du « gasping » (18) (des inspirations brèves profondes type agonique), des gémissements, des marmonnements ou bien même des mouvements du corps entier. C'est donc plus souvent l'entourage qui est gêné de ces réveils fréquents ce qui parfois peut nécessiter de changer de lit voire de chambre. Néanmoins, il paraît évident de signaler toute l'anxiété que peut entraîner de tels troubles chez les sujets qui en souffrent, qui se plaignent également de ne pas être reposé au réveil et qui peuvent subir une ivresse du sommeil (10).

On classe les troubles du sommeil liés à la respiration en trois groupes :

- **le syndrome d'apnée obstructive**, qui est la forme la plus commune (4), caractérisé par des épisodes répétés d'obstruction des voies aériennes supérieures. Le ronflement correspond donc au passage de l'air dans un conduit plus ou moins obstrué jusqu'au prochain silence causé par l'obstruction complète et au gasping signifiant le réveil pour respirer de nouveau. Dans ce cas-là, la commande centrale de la respiration et les mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux ne sont pas touchés.
- **le syndrome d'apnée centrale** caractérisé par des arrêts respiratoires ; dans ce cas-là, les mouvements respiratoires ne sont pas maintenus. Il touche plus fréquemment les personnes âgées suite à des affections cardiologiques (19) ou neurologiques modifiant la régulation de la ventilation.
- **le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale** caractérisé par une altération du contrôle de la ventilation responsable d'un taux anormalement bas d'oxygène artériel qui est encore plus diminué pendant le sommeil.

Cas particulier de l'enfant : chez les enfants, les signes et les symptômes des troubles du sommeil liés à la respiration (presque exclusivement de type apnée obstructive) sont moins marqués ce qui rend le diagnostic plus délicat. Des symptômes de type éveils agités, énurésie nocturne (chez un enfant précédemment propre), postures inhabituelles de sommeil peuvent alerter. Chez les enfants de moins de cinq ans, les symptômes d'appels seront surtout nocturnes à l'inverse des plus grands qui manifesteront plutôt de la somnolence diurne, des difficultés d'attention et d'apprentissage voir des céphalées matinales (10).

(e) Les troubles du sommeil liés au rythme circadien

Le diagnostic de troubles du sommeil lié au rythme circadien (auparavant nommé trouble du rythme veille-sommeil) doit être posé lorsque le sujet se plaint d'un fractionnement persistant ou récurrent de son sommeil qui serait lié à une altération du fonctionnement de l'horloge biologique ou à un défaut de synchronisation entre le rythme veille-sommeil du sujet et le rythme veille-sommeil approprié à son environnement (10) (20). Les sujets souffrants de ce type de troubles vont parfois se plaindre d'insomnie et à d'autres moments, ils se plaindront plus de somnolence. Quoiqu'il en soit, bien qu'un bon nombre de ces sujets ne consultent pas lorsqu'ils présentent ce genre de symptômes jugeant que ce n'est pas si grave, les retentissements diurnes et les conséquences sur les relations dans le contexte professionnel ou amical ne sont pas à négliger (21). Il existe différents sous-types de troubles du sommeil lié au rythme circadien (22), parmi lesquels on retrouve :

- **le type avec retard de phase** est caractérisé par un décalage entre le rythme veille-sommeil de l'individu et les exigences d'une vie classique en société, c'est-à-dire que ces individus présentent souvent une incapacité à trouver le sommeil en avançant leur coucher à une heure raisonnable, c'est pourquoi on va souvent qualifier ces individus de « couche-tard ». Mais comme leur rythme de veille-sommeil reste régulier, bien qu'en décalage par rapport à une personne ne souffrant pas de ce type de symptômes, leur réveil à une heure normale (en lien avec leurs obligations sociales et/ou professionnelles) sera beaucoup plus difficile et les épisodes de somnolence diurne seront fréquents de part le manque de sommeil qui s'accumule au fil des jours. Leur productivité étant maximale en fin de soirée n'est en rien pour arranger le problème ce qui incite souvent ces personnes à avoir une mauvaise hygiène du sommeil. C'est aussi pourquoi ces personnes auront souvent tendance à se lever plus tard le matin lors des week-ends ou des vacances. A noter que ce type de troubles du sommeil est souvent retrouvé chez des personnes présentant des traits de personnalité schizoïde (qui se caractérise par un manque d'attrait pour les relations sociales ; les loisirs et activités professionnelles sont souvent indépendantes et solitaires) et évitante particulièrement chez l'adolescent, ainsi que des symptômes dépressifs (10).
- **le type jet-lag** résulte d'un antagonisme entre le rythme veille-sommeil imposé par le système circadien et celui qui est requis par un nouveau fuseau horaire. Plus le

nombre de fuseaux horaires traversés est important et plus les troubles seront importants. Les voyages vers l'est (avec donc une avancée du rythme veille-sommeil) sont souvent moins bien tolérés que les voyages vers l'ouest avec un retard du rythme veille-sommeil.

- **le type travail posté** est caractérisé par un décalage entre le rythme veille-sommeil généré par le système circadien endogène et le rythme veille-sommeil requis pour le travail en question. Ainsi, les personnes présentant ce trouble souffriront d'un sommeil très souvent raccourci et de vrais troubles de la continuité du sommeil (20).
- **le type non spécifié** : on regroupera à l'intérieur de ce groupe le type avec avance de phase qui est l'analogie inverse du retard de phase c'est-à-dire que la personne éprouvera les pires difficultés à rester éveillée en soirée et se plaindra de réveils spontanés précoces dans la matinée. On retrouvera également dans ce groupe les individus souffrant d'une alternance veille-sommeil différente de 24 heures, leur rythme circadien s'effectuant sur une période légèrement supérieure à 24 heures et ce malgré, la présence dans l'environnement, d'indices temporels évoquant une périodicité de 24 heures. Ainsi, ces personnes vont alterner les périodes d'insomnie à l'endormissement, de somnolence diurne et de difficultés de maintien de l'éveil en soirée (10).

(f) Les dyssomnies non spécifiées

Le diagnostic de dyssomnie non spécifiée doit être posé lorsque l'insomnie, l'hypersomnie ou les perturbations du rythme circadien dont souffre le sujet ne remplissent pas les critères de dyssomnies spécifiques. Par exemple, on retrouvera les plaintes d'insomnie ou d'hypersomnie en lien avec des facteurs externes (bruit, lumière...). Les problèmes de somnolence excessive due à une privation persistante de sommeil en font également partie. On regroupera également dans cette classe deux types de symptômes également bien connus qui sont le syndrome des jambes sans repos et celui des mouvements périodiques des membres. Le premier se caractérise par un besoin impérieux de bouger les bras ou les jambes, associé à des sensations désagréables de type fourmillement, chatouillement, picotement. Ces symptômes sont d'autant plus exacerbés en période de repos ou durant la nuit. Ces mouvements seront responsables d'un retard de l'endormissement ou de réveils nocturnes pouvant conduire à une fatigue quotidienne. Le second se caractérise par des secousses répétées, brèves et de faible

amplitude des membres ; ils sont plus importants au moment de l'endormissement et disparaissent en stades 3 et 4 du sommeil à ondes lentes et en sommeil paradoxal. Ils apparaissent généralement toutes les vingt à soixante secondes (10).

(2) Les parasomnies

Les parasomnies correspondent à des comportements anormaux ou des phénomènes physiologiques survenant soit au cours des stades spécifiques du sommeil soit au cours des transitions veille-sommeil. Il n'y a pas d'anomalies des mécanismes à l'origine des états de veille et de sommeil ou de leur horaires. Elles seraient plus définies par l'activation de systèmes physiologiques, comme le système nerveux autonome, le système moteur ou bien encore le système cognitif, à des moments où ils ne devraient pas l'être. Ainsi, plus qu'une insomnie ou une somnolence diurne, la plainte des personnes souffrant de parasomnies réside plus dans l'existence de comportements inhabituels durant le sommeil (10). Les phénomènes de parasomnies comprennent les cauchemars, les terreurs nocturnes, le somnambulisme et les parasomnies non spécifiées.

(a) *Les troubles type cauchemars*

Le diagnostic de troubles type cauchemars (auparavant nommé rêves d'angoisse) doit être posé lorsque le sujet se plaint de faire des rêves effrayants qui provoquent quasi systématiquement un réveil. La personne est, dès son réveil, complètement éveillée et dans un état de vigilance totale. Elle peut en plus présenter une légère tachycardie et tachypnée accompagnées de sueurs témoignant d'une activation du système neurovégétatif. Une composante anxiogène peut être présente rendant le nouvel endormissement encore plus difficile. Ainsi, plus que les conséquences néfastes sur les activités journalières que pourraient avoir des réveils nocturnes répétés, c'est plus une détresse subjective du sujet qui est décrite. Ces cauchemars survenant le plus souvent en phase de sommeil paradoxal, on comprend donc aisément pourquoi les cauchemars peuvent survenir de manière cyclique toutes les 100 minutes environ avec cependant une nette tendance à survenir en deuxième partie de nuit. Autre fait important caractérisant les cauchemars, l'individu qui y est sujet se souviendra de son rêve et sera

à même de décrire précisément le contenu onirique (1) . Dans la majeure partie des cas, le contenu du rêve est centré sur un danger physique imminent (10).

De nombreux traitements médicamenteux peuvent interférer avec le système nerveux et provoquer des cauchemars, c'est le cas de la L-DOPA (L-DihydroxyPhénylAlanine) et d'autres agonistes dopaminergiques, des bêtabloquants et d'autres médicaments à visée anti-hypertensive et des antidépresseurs (23) (24). Ces derniers agissant en supprimant le sommeil paradoxal (partiellement ou en totalité).

(b) Les terreurs nocturnes

Le diagnostic de terreurs nocturnes doit être posé lorsque le sujet subit des réveils soudains qui débutent par un cri de terreur ou des pleurs. Ces phénomènes peuvent durer entre une et dix minutes sans qu'il soit possible de réveiller l'individu pour le rassurer. À l'inverse des cauchemars, les terreurs nocturnes apparaissent plus dans le premier tiers de la nuit. Par ailleurs, il est souvent délicat pour l'individu qui en souffre de raconter clairement ses rêves ; des images isolées peuvent néanmoins lui revenir mais il est clair qu'à son réveil le lendemain matin, l'amnésie de l'événement est totale. Cependant, comme dans le cas des cauchemars, la personne va montrer une activation du système neurovégétatif (sueurs, augmentation de la température corporelle, tachycardie,...) témoignant d'une peur intense. De plus, il peut également y avoir une activation motrice se manifestant par le fait de donner des coups ou de prendre la fuite . Cette agitation résulte plus d'une représentation physique du rêve de l'individu dans lequel il essaye de se défendre ou de prendre la fuite pour se protéger, sans intention de blesser son entourage qui peut vouloir le réveiller (10).

À noter qu'il est intéressant de préciser que bon nombre d'individus souffrant de terreurs nocturnes rapportent une histoire familiale de terreurs nocturnes ou de somnambulisme chez des parents biologiques (25). Néanmoins, le mode de transmission d'une génération à une autre reste inconnu.

(c) Le somnambulisme

Le diagnostic de somnambulisme doit être posé lorsque l'individu est sujet à des épisodes répétés de comportements moteurs plus ou moins complexes survenant pendant le sommeil et au cours desquels il peut quitter son lit et déambuler. Ces

phénomènes apparaissent plutôt en phase de sommeil à ondes lentes donc le plus souvent en première moitié de nuit. L'individu montre une diminution de la vigilance, a un visage inexpressif, et il est également moins sensible, ce qui rend d'ailleurs son réveil par son entourage plus délicat. Quand bien même ses proches réussiraient à le réveiller, le sujet resterait désorienté, confus, en pleine ivresse de sommeil et dans l'incapacité de se remémorer des rêves qu'il aurait pu faire. Le sujet récupère de ces épisodes pouvant durer quelques minutes après un laps de temps avant de retrouver une vigilance totale. Bien évidemment, les conséquences sociales pour la personne qui en souffre peuvent être très handicapantes dans la mesure où cela conduit à un isolement de peur que des proches se rendent compte de son problème.

Ces manifestations peuvent être légères comme beaucoup plus complexes. En effet, le sujet peut être amené à simplement s'asseoir dans son lit, regarder autour de lui ou tirer la couverture sur lui. Mais parfois, l'individu peut vraiment sortir du lit et même de sa chambre pour aller aux toilettes, dans la cuisine où il peut manger, utiliser la salle de bain, parler ou encore même sortir dehors, le tout sans ne garder aucune trace en mémoire de tous ces faits marquants. Ce n'est parfois qu'en se réveillant à un autre lieu que celui où il s'est couché que le sujet peut prendre conscience de la situation (10). Comme pour les terreurs nocturnes, il semble évident qu'il y ait une notion de génétique quand à l'incidence du somnambulisme. En effet, jusqu'à 80% des individus présentant un somnambulisme ont des antécédents familiaux de somnambulisme ou de terreurs nocturnes. Il y a une corrélation entre le risque de présenter des épisodes de somnambulisme et le nombre de parents biologiques du premier degré ayant présenté de tels symptômes ; plus le nombre de descendants ayant présenté ce type de troubles est élevé et plus le risque d'avoir le même type de pathologies est élevé (10) (25).

(d) Les parasomnies non spécifiées

Le diagnostic de parasomnie non spécifiée doit être posé lorsque surviennent pendant le sommeil ou les transitions veille-sommeil des comportements anormaux ou des phénomènes physiologiques ne remplissant pas les critères d'une parasomnie spécifique. Parmi celles-ci, on retrouve les troubles du sommeil paradoxal se manifestant comme dans le somnambulisme, par une activité motrice dominante, souvent de nature violente, mais qui apparaît plus tardivement dans la nuit, comme on peut s'en douter de par le fait qu'il s'agisse du sommeil paradoxal qui est perturbé. Ces

mouvements sont accompagnés de rêves dont le sujet va garder des souvenirs précis. Autre pathologie classée dans ce groupe, la paralysie du sommeil est décrite par une incapacité à réaliser des mouvements volontaires au cours de la transition entre l'état de veille et le sommeil. La paralysie peut être hypnagogique (à l'endormissement) ou hypnopompique (au réveil). Cette paralysie serait incriminée à une anxiété extrême (10) (26). Enfin, on classera dans cette catégorie toute parasomnie, lorsque le spécialiste est dans l'impossibilité de dire si elle est d'origine primaire, due à une affection médicale ou à une substance.

b) Les troubles du sommeil en rapport avec un autre trouble mental

(1) L'insomnie liée à un autre trouble mental

Le diagnostic d'insomnie lié à un autre trouble mental doit être posé lorsque la plainte essentielle du sujet qui en souffre, est une difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes répétés ou bien un sommeil non réparateur durant depuis au moins un mois et ayant pour conséquence d'entraîner une fatigue diurne, avec tout l'impact que cela peut générer sur le plan social, familial ou encore professionnel (10). Ces troubles sont liés à un trouble mental de type troubles de l'humeur, épisode dépressif majeur (4), schizophrénie (27), troubles bipolaires (28) ou encore troubles anxieux (4). Néanmoins, comme il a pu être précisé auparavant, la plainte du patient est avant tout portée sur son sommeil et celle-ci doit être jugée suffisamment sévère pour qu'un examen clinique puisse être fait. Cet examen peut mettre en évidence un trouble mental sous-jacent qui pourrait être à l'origine de ces problèmes d'insomnie (10). Les individus se plaignant d'une insomnie en rapport à trouble mental vont, comme pour des insomniaques de type primaire, présenter un certain conditionnement négatif autour de l'endormissement, générant une certaine anxiété quand l'heure de se coucher approche, une tendance à passer trop de temps au lit pour récupérer du sommeil. De plus, ils seront aussi plus à même de s'endormir à des endroits inhabituels ou dans un lieu où ils n'ont pas l'habitude de dormir et à un moment pas toujours propice au sommeil. On rapporte également chez beaucoup de ces patients, une consommation de multiples médicaments dans le but de corriger leurs troubles (10).

(2) L'hypersomnie liée à un autre trouble mental

Le diagnostic d'hypersomnie liée à un autre trouble mental doit être posé lorsque la plainte essentielle du sujet est une somnolence excessive depuis au moins un mois et se manifestant par des épisodes de sommeils prolongés et/ou des épisodes de somnolence diurne quasiment tous les jours. Cette somnolence excessive a des retentissements sur la vie en société de l'individu, qui souffrira davantage d'un manque d'énergie constant et d'une moindre capacité à se concentrer que de la somnolence diurne en elle-même. Comme pour l'insomnie liée à un trouble mental, la plainte résultant de l'hypersomnie (donc axée sur un trouble du sommeil) peut aussi venir du fait qu'il paraît moins compliqué, moins gênant et surtout moins mal perçu dans certains milieux de se plaindre d'un simple trouble du sommeil plutôt que de rapporter des symptômes évocateurs d'une dépression ou d'un trouble anxieux. L'hypersomnie liée à un autre trouble mental est souvent une caractéristique des dépressions majeures de l'adolescent et du jeune adulte (10) (29).

(3) Distinction entre insomnie /hypersomnie primaire et insomnie/hypersomnie due à un autre trouble mental

Dans la mesure où les personnes se plaignant de tels symptômes se focalisent sur leurs troubles du sommeil et ne rapportent pas toujours, d'un premier abord, des signes évocateurs d'un autre trouble mental, la distinction entre les deux semble ardue. Les premiers signes laissant entrevoir la possibilité d'un éventuel trouble mental sous-jacent n'apparaîtront que lors d'un examen plus approfondi. C'est d'ailleurs lors de cette entrevue que le patient va faire une confusion très courante, il attribue à son mauvais sommeil, les symptômes liés au trouble mental, alors qu'en l'occurrence, c'est l'inverse (10). L'insomnie ou l'hypersomnie peut se révéler être le symptôme prédominant et qui reste à l'origine de sa plainte et donc de sa consultation.

Si l'on doit résumer la situation, trois critères principaux permettent donc de différencier insomnie/hypersomnie primaire et insomnie/hypersomnie liée à un autre trouble mental :

- Le trouble du sommeil est attribuable à un autre trouble mental pour autant que l'évolution du trouble du sommeil est directement liée à l'évolution du trouble mental, bien que dans certains cas, comme nous le verrons ultérieurement, les

troubles du sommeil type insomnie ou hypersomnie peuvent perdurer un certain temps et ce malgré la prise en charge du trouble mental qui en est initialement la source.

- La plainte d'insomnie ou d'hypersomnie doit être suffisamment sévère pour nécessiter à elle seule un examen clinique.
- Enfin, la symptomatologie doit entièrement répondre aux critères d'un autre trouble mental spécifique. Il paraît plus judicieux d'expliquer cette notion avec des exemples pour bien comprendre les nuances. Si une personne se plaint d'insomnie ou d'hypersomnie accompagnée de symptômes type humeur dépressive, anxiété ou autre, mais que ces symptômes ne remplissent pas les critères d'un trouble mental spécifique, l'insomnie ou l'hypersomnie sera qualifiée de primaire. De même, on conclura au même diagnostic lorsqu'une personne souffrant d'une insomnie ou hypersomnie chronique et que survient plus tardivement une éventuelle dépression ou un éventuel trouble anxieux. Si les troubles d'insomnie ou d'hypersomnie, persistent longtemps après la disparition des symptômes se rapportant au trouble mental, il semble plus judicieux de remplacer la notion d'insomnie/hypersomnie lié à un autre trouble mental par celle d'insomnie/hypersomnie primaire (10).

(4) Caractéristiques du sommeil des différents troubles mentaux concernés

Les individus présentant un trouble dépressif majeur se plaindront souvent d'une latence de l'endormissement augmentée, de réveils nocturnes ou encore de réveils matinaux précoces sans qu'il y ait la moindre possibilité de se rendormir. Ces sujets présenteront également à l'examen polysomnographique une diminution des stades 3 et 4 du sommeil à ondes lentes, un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal c'est-à-dire une première période de sommeil paradoxal écourtée ou encore une augmentation du nombre des mouvements oculaires rapides en période de sommeil paradoxal. A noter que parmi les personnes souffrant de dépression, 40 à 60% d'entre elles présenteront des anomalies du sommeil lorsqu'elles sont en ambulatoire ; ce chiffre peut atteindre 90% pour les personnes hospitalisées (10).

Beaucoup de ces symptômes seront également retrouvés chez les sujets schizophrènes, ou chez les individus bipolaires en phase d'accès maniaque, mais en l'occurrence ils ne constituent que très rarement la plainte principale du patient. Pour tous les patients

bipolaires, les symptômes en rapport avec le sommeil, seront distincts en fonction de la nature de l'épisode : en phase maniaque, les individus sont insomniaques. A l'inverse, en phase dépressive, les sujets souffriront plus d'hypersomnie (10).

Chez les personnes souffrant d'une anxiété, on retrouvera également des difficultés pour s'endormir avec des réveils nocturnes fréquents émanants de ruminations ou d'une hyper-vigilance constante. Les individus souffrant quant à eux de troubles paniques, peuvent être constamment réveillés par des attaques de panique nocturnes (10).

La résolution des troubles du sommeil suit en général l'évolution du trouble mental qui en l'est à l'origine mais il s'avère que, dans certains cas, la résolution des troubles du sommeil se fait en décalage par rapport à l'amélioration du trouble mental. Dans les troubles dépressifs traités par antidépresseurs, la normalisation de l'humeur sous traitement peut être relativement rapide alors que les troubles du sommeil peuvent perdurer plus longtemps (10).

c) Les troubles du sommeil dûs à une affection médicale générale

(1) Les différents sous-types et les caractéristiques diagnostiques justifiant d'une telle appellation

Le diagnostic de trouble du sommeil dû à une affection médicale générale doit être posé lorsque la perturbation du sommeil est suffisamment sévère pour justifier elle-même un examen clinique. Ce dernier doit tout d'abord permettre de valider la présence d'une affection médicale générale et doit aussi permettre d'établir un lien direct entre l'affection médicale et les troubles du sommeil. Ainsi, certains éléments peuvent servir à établir ce lien comme une notion temporelle entre l'apparition, l'exacerbation ou la rémission de l'affection médicale et la perturbation du sommeil. Certaines caractéristiques atypiques d'un trouble primaire du sommeil peuvent également être mises en lien avec une affection médicale ; ainsi, l'apparition d'un trouble du sommeil à un âge inhabituel ou encore de parasomnies sans évocation d'antécédents dans l'entourage familial proche peuvent amener à suggérer une affection médicale générale. Pour être classé dans ce groupe, ces troubles du sommeil ne doivent pas être liés à un autre trouble mental ou à un délirium. Par convention, les troubles du sommeil causés par un trouble de la respiration ou par des épisodes de narcolepsie ne sont pas inclus

dans cette catégorie. Ces troubles nocturnes ont des retentissements directs sur la personne et ont des conséquences négatives marquées sur sa vie sociale, professionnelle ou dans d'autres domaines (10).

Il existe différents sous-types de troubles du sommeil en rapport à une affection médicale générale :

- Un type insomnie caractérisé par une latence d'endormissement, des réveils intermittents ou encore un sommeil qualifié de non réparateur.
- Un type hypersomnie caractérisé par une somnolence excessive se manifestant par des épisodes de sommeil prolongés et des phases de somnolence diurne quotidiennes.
- Un type parasomnie caractérisé principalement par des phénomènes comportementaux anormaux survenant en association avec le sommeil ou les phases de transition veille-sommeil.
- Un type mixte caractérisé par de multiples symptômes en rapport avec le sommeil sans qu'aucun d'entre eux ne prédomine (10).

(2) Exemples de pathologies pouvant entraîner des troubles du sommeil

Diverses pathologies touchant différents systèmes physiologiques humains peuvent être à l'origine de troubles du sommeil. On retrouve des maladies affectant le système nerveux comme les maladies neurologiques dégénératives telles que la maladie de Parkinson (30) ou la chorée de Huntington (31). On retrouve également des maladies cérébro-vasculaires pouvant faire suite à une lésion vasculaire de la partie supérieure du tronc cérébral. Certaines affections endocriniennes, comme les hypo- ou les hyperthyroïdies, ainsi que l'hypercorticisme, peuvent être à l'origine de troubles du sommeil. Il y a les affections bactériennes ou virales, comme par exemple l'hypersomnie liée à une encéphalite virale ; une toux en rapport avec une maladie pulmonaire autre qu'une affection respiratoire liée au sommeil comme par exemple une bronchite chronique. Enfin, toutes douleurs en rapport avec une maladie de l'appareil musculo-squelettique comme l'arthrite rhumatoïde (32) ou des douleurs de type fibromyalgiques peuvent aussi affecter le sommeil (10).

d) *Les troubles du sommeil induits par une substance*

(1) Les critères diagnostiques

Le diagnostic de troubles du sommeil du à une substance doit être posé lorsqu'une substance (médicamenteuse ou non) s'avère être responsable d'une plainte suffisamment sévère, se rapportant à des troubles du sommeil. Ce diagnostic ne sera établi que lorsque les symptômes, en rapport avec le sommeil, sont plus marqués en phase d'intoxication ou de sevrage avec cette même substance. Le lien de causalité entre la substance incriminée et le trouble engendré doit être directement établi. Ainsi, pour différencier un trouble du sommeil lié à une substance, d'un trouble du sommeil primaire ou d'un trouble du sommeil du à un autre trouble mental, des critères diagnostics clairs et précis existent. Les troubles du sommeil en lien avec une substance n'apparaîtront qu'en phase d'intoxication ou de sevrage (dans la limite des quatre semaines suivant la dernière prise pour les substances à demi-vie longue). C'est pourquoi, on exclura de cette catégorie tous les troubles du sommeil pouvant précéder la consommation de la substance ou les troubles du sommeil survenant en période d'abstinence durable (supérieure à quatre semaines). Il est important d'étudier la notion de temps entre l'ingestion de la substance et la survenue des troubles. La présence d'éléments atypiques d'un trouble primaire du sommeil peut aussi servir à établir le lien entre la consommation de substances et le diagnostic de troubles du sommeil lié une substance. De plus, des symptômes qui s'avéreraient disproportionnés par rapport au type, à la quantité ou bien à la durée de la prise de la substance, peuvent aussi laisser suggérer que les symptômes pourraient être attribuables à un trouble du sommeil non induit par une substance (10). Toutes ces perturbations ont des retentissements négatifs sur la vie des sujets qui rapportent ce genre de symptômes.

Au même titre que les troubles du sommeil induits par une affection médicale générale, ceux induits par une substance se classent en quatre sous-types, indiquant quelle est la symptomatologie dominante, sans que pour autant ils ne possèdent tous les critères spécifiques du trouble du sommeil primaire auxquels ils se rapportent, sinon quoi le diagnostic serait erroné.

On retrouve donc :

- le type insomnie,
- le type parasomnie,
- le type hypersomnie,
- le type mixte.

(2) Exemples de substances pouvant perturber le sommeil

Les troubles du sommeil sont plus courants en période d'intoxication et les principales substances concernées sont les amphétaminiques, la caféine, la cocaïne, les opiacés, les hypnotiques et les anxiolytiques. Néanmoins, ces troubles peuvent aussi survenir, en phase de sevrage (33) et les principales substances concernées seront les mêmes que celles qui concernent l'intoxication. L'alcool est aussi responsable de perturbations du sommeil en phase de sevrage (10).

*L'alcool : il est ici important de différencier l'intoxication aiguë de l'intoxication chronique qui est responsable des symptômes de sevrage. Une intoxication aiguë avec de l'alcool va tout d'abord avoir un effet sédatif par augmentation de la somnolence et diminution de la vigilance pendant trois à quatre heures. A l'EEG, on observe une augmentation des stades 3 et 4 du sommeil à ondes lentes et une diminution du sommeil paradoxal. Dans un second temps, lors d'une intoxication aiguë avec de l'alcool, on observe une augmentation de la vigilance, un sommeil agité et la présence de rêves à composante anxigène. En phase de sevrage alcoolique, le sommeil sera fortement perturbé avec une fragmentation très importante du sommeil, une augmentation de la quantité et de l'intensité du sommeil paradoxal qui s'accompagnera d'un accroissement de l'activité onirique (qui peut être beaucoup plus sévère dans le cas du délirium tremens, manifestation gravissime du sevrage alcoolique) (10) (34).

*Amphétamines et stimulants apparentés : en phase d'intoxication aiguë, ces substances vont être responsables d'une insomnie se manifestant par une augmentation de la latence d'endormissement, une perturbation de la continuité du sommeil, une diminution de la quantité de sommeil, une augmentation des mouvements corporels ainsi que d'une diminution du sommeil paradoxal et même du sommeil à ondes lentes. En phase de sevrage suite à une consommation chronique, l'individu présentera une hypersomnie qui comprendra à la fois sommeil prolongé et somnolence diurne excessive. L'EEG peut mettre en évidence des rebonds de sommeil paradoxal et de sommeil à ondes lentes se manifestant par des valeurs supérieures à celles retrouvées chez des personnes ne présentant pas de problèmes de sommeil (10) (35).

*La caféine : la plainte principale résultant d'une intoxication à la caféine reste l'insomnie malgré quelques cas d'hypersomnie s'accompagnant de somnolence diurne en phase de sevrage. L'effet est dose-dépendant. Tout comme les amphétaminiques, l'intoxication aiguë va être responsable d'une augmentation de la latence d'endormissement et d'une diminution du sommeil à ondes lentes sans avoir d'impact sur le sommeil paradoxal (d'après les études polysomnographiques). Certains sujets peuvent rapporter une hypersomnie entre leurs doses journalières de caféine (10) (36).

*La cocaïne : comme pour beaucoup de stimulants, la phase d'intoxication aiguë est associée à de l'insomnie alors que le sevrage est plutôt associé à de l'hypersomnie. Cette substance peut, dans de fortes intoxications, réduire le sommeil de la personne à de brèves poussées de sommeil fragmentées (33).

*Les opiacés : la distinction entre l'usage ponctuel et l'usage sur une longue durée pour ces substances est très importante. En effet, un usage très court est souvent responsable d'une augmentation de la somnolence et d'une réduction du sommeil paradoxal, au contraire l'usage prolongé entraîne des phénomènes d'insomnie avec augmentation de l'éveil et diminution du temps de sommeil. Dans ce dernier cas, cela peut s'expliquer par le fait que les consommateurs d'opiacés au long cours deviennent tolérants aux effets sédatifs (33).

*Les hypnotiques et les anxiolytiques : les effets de ces substances sur le sommeil sont similaires mais la symptomatologie varie en fonction de la durée d'action et de la demi-vie de ces médicaments parmi lesquels, on retrouve notamment les barbituriques, les benzodiazépines ou encore le méprobamate. L'intoxication aiguë se manifestera par une augmentation de la somnolence et une diminution de l'éveil avec une diminution du sommeil paradoxal visible à la polysomnographie. En revanche, une utilisation prolongée de ces substances conduit à un phénomène de tolérance (8) responsable d'une insomnie. Le sevrage des médicaments hypnotiques et anxiolytiques, principalement suite à un arrêt brutal de la consommation, peut quant à lui se traduire par une insomnie, une diminution de la durée du sommeil (8), de l'anxiété, des tremblements et de l'ataxie (correspond à un trouble de la coordination fine des mouvements volontaires). À la polysomnographie, tous ces symptômes se traduiront par une réduction de la durée du sommeil, une fragmentation accrue du sommeil et un « rebond » de sommeil paradoxal. Les hypnotiques à demi-vie courte auront plutôt

tendance, à provoquer une insomnie en phase de sevrage, alors que les molécules à demi-vie plus longue seront plus souvent à l'origine d'une somnolence diurne (10).

B. Place des médicaments dans le traitement

Cette partie n'abordera que les hypnotiques vrais qui ont un réel intérêt dans le traitement des troubles du sommeil primaire de type dysomnies ou parasomnies de part leur mécanisme d'action susceptible d'interférer sur les structures physiologiques et les substances pharmacologiques qui sont impliquées dans la régulation de l'éveil et du sommeil. Les troubles du sommeil autres, c'est-à-dire pouvant être liés à un trouble mental ou encore à une pathologie organique ou bien à la consommation de substances ne seront pas abordés. En effet, si le trouble du sommeil peut s'expliquer par un autre mécanisme sous-jacent, la prise en charge thérapeutique initiale doit cibler la pathologie sous-jacente. La prescription d'hypnotiques dans ce cadre devra répondre à une approche intégrative en vue d'améliorer à la fois la qualité de vie du patient et d'éviter l'apparition d'effets indésirables évitables.

1. Le spectre de l'éveil au sein du sommeil et de la veille

a) *Les différents états d'éveil*

Certains pharmacologues conceptualisent l'état de vigilance et d'éveil comme un curseur qui peut se déplacer sur un spectre allant d'un état d'endormissement complet (« éveil déficient ») jusqu'à un état de psychose avec des hallucinations (« éveil excessif »). Entre ces deux extrêmes, l'homme passerait par tout un panel de stades ou le juste milieu correspondrait à un état d'éveil optimal résultant d'un juste équilibre entre le trop peu d'éveil et le trop d'éveil ; il s'agit donc ici du fonctionnement basal du cerveau. Si l'éveil augmente au-dessus de la normale, il y a hypervigilance, et si cela tend à s'accroître encore, des problèmes d'endormissement ou des réveils nocturnes peuvent subvenir. A contrario, des problèmes de somnolence diurne peuvent être une conséquence démesurée d'un défaut d'éveil.

La figure ci-dessous met en évidence les différents états possibles sur l'échelle de l'éveil (37).

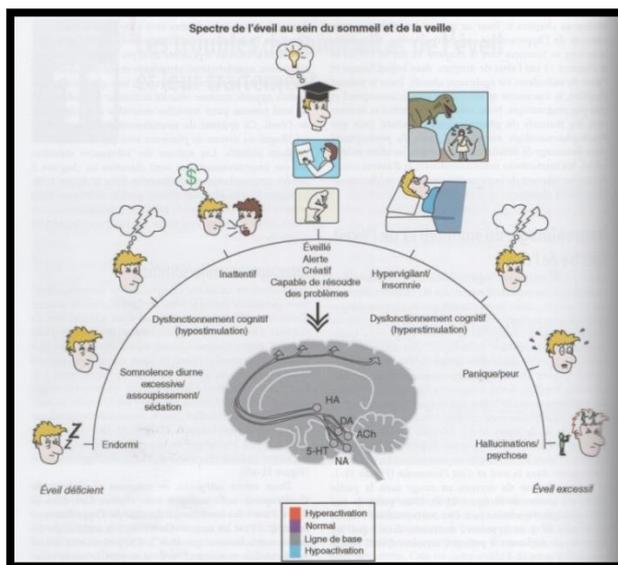


Figure 2 : Spectre de l'éveil au sein du sommeil et de la veille (37).

Ce spectre de l'éveil est sous le contrôle de l'action conjointe de cinq neurotransmetteurs qui sont l'histamine, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine qui vont permettre de réguler l'état d'éveil de la personne entre « le trop peu » et « le trop ». Les différents circuits de ces neurotransmetteurs en tant que groupe de neurones sont rassemblés sous le terme de « **système réticulé activateur ascendant** », ainsi, c'est en faisant intervenir des molécules de choix susceptibles de jouer sur ces neurotransmetteurs qu'on pourra provoquer ou pas des effets sédatifs (37) (38) (39) (40).

b) *Le système réticulé activateur ascendant et les substances incriminées*

La figure ci-dessous montre que trois des cinq molécules citées précédemment jouent un rôle clé dans la régulation de l'éveil puisqu'elles sont impliquées dans les voies de l'éveil reliant les centres des neurotransmetteurs avec le thalamus (T), l'hypothalamus (Hy), le prosencéphale basal (PB) et le cortex (41) :

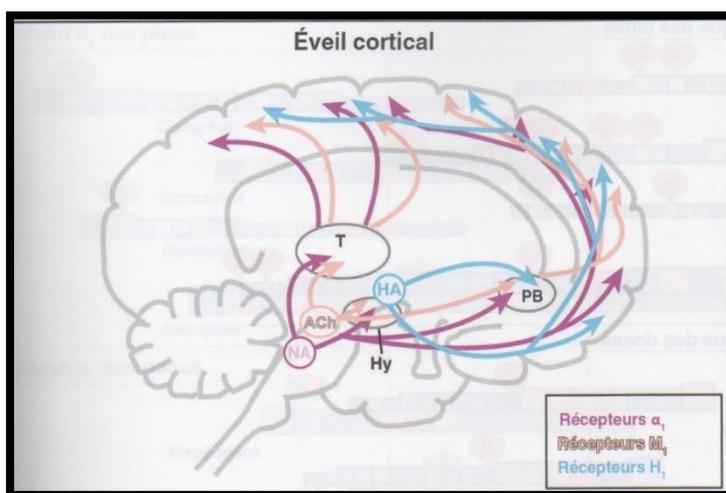


Figure 3 : Le système réticulé activateur ascendant (37).

Trois récepteurs de ces cinq neurotransmetteurs sont particulièrement impliqués dans la veille. Le blocage de ces derniers sera responsable de sédation ; il s'agit des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, des récepteurs histaminergiques H1 et des récepteurs α_1 adrénergiques centraux (37). On entrevoit donc déjà les potentielles interactions à l'origine d'un hyper ou d'un hypo-éveil en cas d'associations médicamenteuses pouvant interagir sur ces différents récepteurs.

c) Objectif des médicaments hypnotiques

Le premier objectif thérapeutique des hypnotiques en cas d'insomnies, de réveils nocturnes, de troubles de l'endormissement, est le déplacement du patient d'un état d'excès de réveil nocturne vers le sommeil (37) (figure 2). Aucune autre classe médicamenteuse, jouant un rôle sur tout le système réticulé activateur ascendant et ses neurotransmetteurs, que sont la dopamine, la noradrénaline, l'histamine, la sérotonine et l'acétylcholine, n'est classée dans les hypnotiques ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) à l'exception des antihistaminiques H1 (AntiH1 : antihistaminique de type 1) (6). Par conséquent, c'est bien souvent dans le cadre d'associations médicamenteuses judicieuses que les molécules intervenant sur ces récepteurs peuvent interférer dans les troubles du sommeil.

2. L'interrupteur veille/sommeil

a) Présentation

À la différence du système réticulé activateur ascendant, qui joue un rôle majeur dans la régulation de l'état de l'éveil, mais de manière « douce », à l'image d'un radiateur qui va chauffer progressivement, un autre système impliquant d'autres neurotransmetteurs et bien sûr d'autres structures physiologiques, va contrôler l'état d'éveil mais cette fois-ci de manière discontinue, à l'image d'un interrupteur pouvant alterner entre les positions « on » et « off ». Ces circuits de neurotransmetteurs, regroupés sous le terme « d'interrupteur veille/sommeil », sont situés au niveau de l'hypothalamus. Le bouton « on » appelé promoteur de l'éveil, se situe au niveau du noyau tubéromamillaire (NTM) alors que le bouton « off », appelé promoteur du sommeil, se situe au niveau du noyau pré-optique ventrolatéral (VLPO) de l'hypothalamus (37) (38) (41).

b) Les clés de la régulation de ce système

La figure suivante met en évidence l'importance du second système de régulation de l'éveil qu'est l' « interrupteur veille/sommeil » :

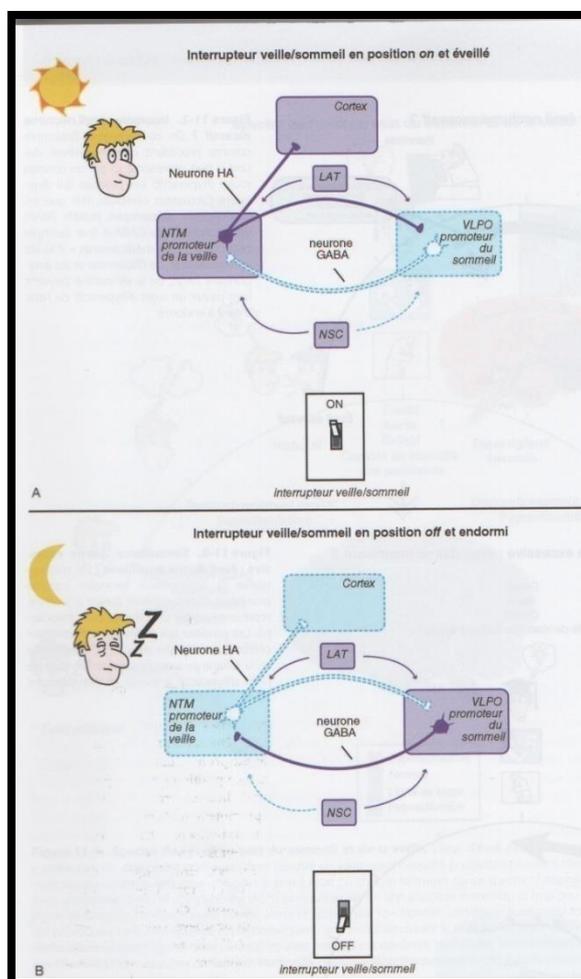


Figure 4 : Interrupteur veille/sommeil (37).

Comme le montre la figure ci-dessus, on se rend compte que deux neurotransmetteurs ont un rôle primordial dans la régulation du fonctionnement de cet interrupteur veille/sommeil. Chacun de ces neurotransmetteurs étant rattaché soit au NTM soit au VLPO. En premier lieu, il y a l'histamine du NTM (promoteur de l'éveil) qui, lorsque l'interrupteur est en position « on », sera libérée au niveau du cortex pour faciliter l'éveil et au niveau du noyau VLPO afin d'inhiber le promoteur du sommeil. Lorsque l'interrupteur est en position « off », c'est le GABA (Gamma Amino-Butyrique Acide dont le rôle et les principales propriétés seront vues plus en détails par la suite) libéré par le promoteur du sommeil au niveau du NTM qui va être responsable de l'inhibition de l'éveil.

La figure 4 met aussi en évidence deux autres neurotransmetteurs clés dans la régulation de l'interrupteur veille/sommeil. Les neurones à orexine de l'hypothalamus latéral (LAT) et les neurones sensibles à la mélatonine du NSC (noyau suprachiasmatique).

Le LAT a pour rôle d'induire et de maintenir l'éveil via ce neurotransmetteur qu'est l'orexine (aussi appelée « hypocrétine »).

Le NSC, quant à lui, est ce qu'on pourrait appeler le pacemaker ou l'horloge interne du cerveau, dans la mesure où il va contrôler les afférences circadiennes de la veille allant à l'interrupteur veille/sommeil. Il est sensible à la lumière, à la mélatonine ou encore à l'activité. La lumière est le synchroniseur le plus puissant de cette horloge puisque l'activation de cette dernière par la lumière va être à l'origine d'une diminution de la synthèse de mélatonine par la glande pinéale. À l'inverse, l'obscurité va forcer la glande pinéale à produire de la mélatonine, qui agira au niveau du NSC, afin de renforcer les rythmes circadiens. Au fur et à mesure que la journée avance, l'entraînement circadien de l'éveil (résultant des différents stimuli au niveau du NSC) diminue, tandis que l'entraînement homéostatique du sommeil augmente (alors qu'il va diminuer au fur et à mesure de l'avancée de la nuit) jusqu'à dépasser un point critique d'équilibre, ce qui a pour conséquence d'activer le VLPO (promoteur du sommeil) et de mettre en position « off » l'interrupteur veille/sommeil (37) (42).

c) La position « on » / « off » de l'interrupteur veille/sommeil et les troubles du sommeil

Il suffit que l'interrupteur veille/sommeil soit mis en position « on » pendant la nuit pour activer le cortex cérébral et inhiber le sommeil. On pourra utiliser des molécules susceptibles d'augmenter les effets du GABA et d'inhiber le promoteur de l'éveil ou bien capables de bloquer l'action de l'histamine libérée par le promoteur de l'éveil en agissant sur les récepteurs post-synaptiques H1.

À contrario, les problèmes de somnolence diurne se caractérisent par une mise en position « off » de l'interrupteur veille/sommeil durant la journée.

De plus, les sujets souffrant de troubles du rythme circadien avec « retard de phase », comme chez beaucoup de personnes dépressives ou d'adolescents, vont voir leur interrupteur veille/sommeil mis en position « on » trop tardivement alors que les personnes avec « avance de phase » auront leur interrupteur veille/sommeil mis en

position « off » trop précocement comme c'est souvent le cas des personnes âgées. Ainsi, l'exposition à la lumière et la prise de mélatonine le soir au coucher, peuvent permettre aux personnes avec « retard de phase » de recaler à l'heure l'horloge circadienne au sein du NSC pour qu'elles puissent se lever plus tôt (21) (22) (37).

3. Les médicaments ayant des propriétés sédatives

a) Les antihistaminiques H1

Comme on a pu le voir précédemment, l'histamine joue un rôle majeur dans la régulation de l'éveil par action sur les récepteurs H1. C'est suite à l'action de l'histamine sur ce récepteur post-synaptique que la veille et la vigilance sont stimulées. L'histamine, une fois fixée sur le récepteur, active un système de second messager lié à une protéine G, lequel active le phosphatidylinositol et la transcription du facteur cFOS (cellulaire FélinOstéoSarcome) à l'origine des effets (37) cités au-dessus comme le montre la figure 5 :

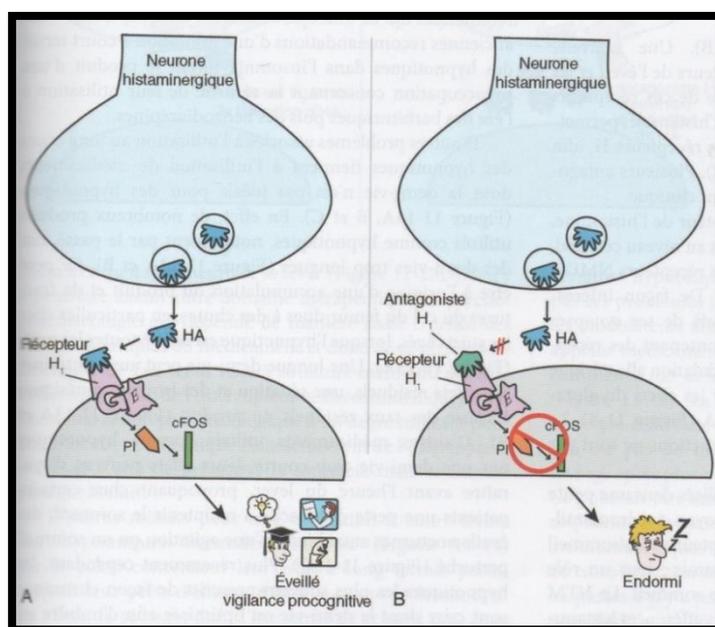


Figure 5 : Récepteur H1 de l'histamine (37).

Les neurones histaminergiques sont localisés au niveau de l'hypothalamus, plus précisément au niveau du NTM, qui fait partie de l'interrupteur veille/sommeil. L'histamine joue donc un rôle clé dans la régulation de l'éveil puisqu'elle est la molécule libérée par le promoteur de l'éveil lorsqu'il est actif. C'est ce NTM qui va fournir les

afférences histaminergiques de la plupart des régions cérébrales et de la moelle épinière, libérant ainsi l'histamine au niveau de nombreuses synapses cérébrales (37) (41). En effet, la figure 6, qui suit, met en exergue à partir du NTM, les neurones histaminergiques, qui envoient des projections à diverses régions cérébrales parmi lesquelles le cortex préfrontal (CPF), le prosencéphale basal (PEB), le striatum (S) et le noyau accumbens (NA), l'amygdale (A) et l'hippocampe (H), les centres des neurotransmetteurs du tronc cérébral (NT) et la moelle épinière (ME).

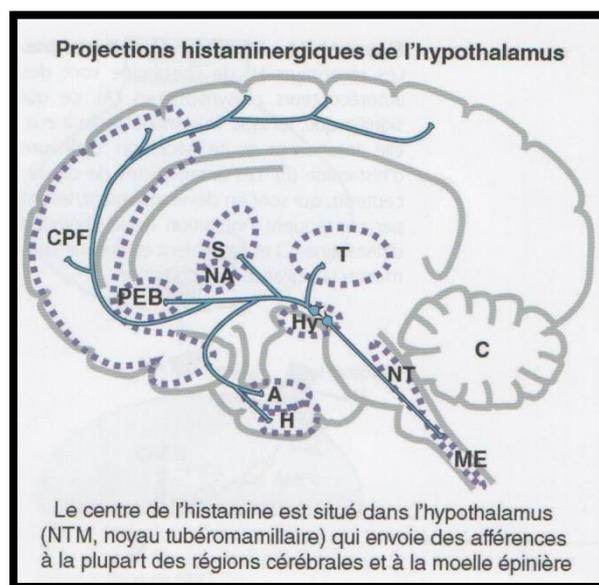


Figure 6 : Projections histaminergiques de l'hypothalamus : dans le cerveau, l'histamine est produite dans le NTM de l'hypothalamus (37).

Ainsi, en bloquant ces récepteurs H1, les effets promoteurs de l'éveil de l'histamine sont moindres et en fonction du degré de blocage, on obtient un effet sédatif (37) (43) (44). Les antihistaminiques H1 sont largement reconnus pour leurs effets sédatifs, certaines de ces molécules étant même accessibles sans ordonnance.

b) Les MAP GABA-A (Modulateurs Allostériques Positifs des récepteurs de type GABA-A)

Ces médicaments, les benzodiazépines, représentent la part la plus importante des molécules hypnotiques qui sont prescrites à l'heure actuelle. Ces molécules vont favoriser la transmission GABAergique en augmentant la fréquence d'ouverture des

récepteurs GABA-A. Le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur, sa libération accentuée va inhiber l'éveil et ainsi favoriser le sommeil (37) (45) (46).

c) La mélatonine et les agonistes mélatoninergiques

La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, va agir au niveau du NSC afin de contrôler les afférences potentiellement éveillantes. Cette dernière peut agir sur deux types de récepteurs qui sont les récepteurs de la mélatonine 1 et 2. La mélatonine va, en se fixant sur ces récepteurs, inhiber les neurones du NSC, laissant les signaux promoteurs du sommeil devenir prédominants par rapport à ceux promoteurs de l'éveil au niveau du « pacemaker » qu'est le NSC : ceci a pour effet de favoriser l'endormissement (21) (22) (37).

d) Les antagonistes de l'orexine comme nouveaux hypnotiques ?

L'orexine joue un rôle clé dans la régulation de « l'interrupteur veille/sommeil » dans la mesure où elle va permettre d'induire et de maintenir l'éveil.

Les neurones à orexine sont localisés au niveau de l'hypothalamus dans des régions bien précises, qui sont l'aire hypothalamique latérale, l'aire périfornicale et l'hypothalamus postérieur. Ces neurones fabriquent les deux types d'orexine (A et B) et leurs projections neuronales les libèrent dans tout le cerveau pour qu'elles puissent agir sur leurs récepteurs qui sont les récepteurs de l'orexine 1 et 2. L'orexine A interagit avec les récepteurs de l'orexine 1 et 2 alors que l'orexine B n'interagit qu'avec les récepteurs de l'orexine 2. Si l'on s'intéresse à la localisation de ces deux récepteurs, on observe que les récepteurs de l'orexine 1 sont fortement exprimés au niveau du locus coeruleus dans le tronc cérébral qui contient des neurones adrénergiques et que les récepteurs à orexine de type 2 sont fortement exprimés dans le NTM, site des neurones histaminergiques. Ce sont d'ailleurs ces derniers qui, sous l'action de l'histamine sur ces récepteurs post-synaptiques H1 au niveau du NTM, semblent avoir un rôle primordial dans la régulation de l'éveil ; les récepteurs à orexine 1 n'ayant a priori qu'un rôle complémentaire sur l'éveil et la vigilance (sans parler de ces effets sur le comportement alimentaire et le circuit de la récompense).

Ces données ont été confirmées par les premières études précliniques sur l'utilisation des antagonistes de l'orexine, qu'ils soient doubles (ADRO : Antagoniste Double des

Récepteurs à l'Orexine), spécifiques des récepteurs à orexine 1 (ASRO-1 : Antagoniste Spécifique des Récepteurs à l'Orexine de type 1) ou bien spécifiques des récepteurs à orexine 2 (ASRO-2 : Antagonistes Spécifiques des Récepteurs de l'Orexine de type 2). En effet, leur réel apport en termes d'induction et de maintien du sommeil, associés aux potentiels effets indésirables rencontrés avec bon nombre d'autres classes d'hypnotiques qu'on ne semble pas retrouver avec cette classe de molécules, les positionnent comme molécules de choix. Néanmoins, l'absence d'effets notables sur le sommeil avec les ASRO-1 laisse sous-entendre que les effets promoteurs de la veille sont étroitement liés aux récepteurs de l'orexine 2 ou à la combinaison des récepteurs de l'orexine 1 et 2. Ainsi, les molécules qui semblent avoir un avenir dans le traitement des troubles du sommeil en lien avec l'orexine ne peuvent être que des ADRO ou des ASRO-2 (37) (47) (48).

e) Les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antipsychotiques et les thymorégulateurs sédatifs

Dans la mesure où les troubles du sommeil peuvent représenter un symptôme parmi d'autres, l'action de molécules polyvalentes, de part leurs propriétés et leurs sites d'actions multiples, peut s'avérer présenter un réel intérêt dans de nombreuses situations. Parmi ces molécules, quatre grandes familles de psychotropes, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antipsychotiques ou les thymorégulateurs, sont susceptibles d'être prescrits dans le cadre d'une autre médication mais choisis pour des effets sédatifs bien que ne possédant pas d'AMM comme hypnotique (6).

Certains antidépresseurs, en plus de leurs effets positifs pour traiter des dépressions grâce à leurs actions monoaminergiques, vont avoir une action sédatrice de part une action sur des récepteurs spécifiques. C'est aussi le cas de deux molécules, qui partagent toutes les deux un antagonisme α_2 , à l'origine de leur action antidépressive, associée à un antagonisme histaminique H1, qui semblent améliorer les troubles de type insomnies. Ces deux médicaments sont la mirtazapine (37) (49) et la miansérine (37) (50). D'autres molécules antidépressives sont susceptibles de favoriser la sédation et par conséquent d'améliorer les troubles du sommeil : il s'agit des antidépresseurs tricycliques, qui en plus de présenter un antagonisme histaminique H1, ces dernières s'avèrent être aussi des antagonistes muscariniques M1 et antagonistes α_1 adrénergiques ce qui va renforcer le phénomène de somnolence (37). Enfin, un autre

antidépresseur (moins utilisé en France) qu'est le VALDOXAN® (agomélatine), est susceptible d'améliorer les troubles du sommeil associés à une dépression dans la mesure où il va présenter une action à la fois antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2b} (récepteurs de la 5-HydroxyTryptamine de type 2b) et 5-HT_{2c} (récepteurs de la 5-HydroxyTryptamine de type 2c) et une action agoniste sur les récepteurs mélatoninergiques de type 1 (MT-1) et de type 2 (MT-2) : cela va permettre de resynchroniser les rythmes circadiens et d'initier un sommeil plus précoce chez les dépressifs souffrant d'un retard de phase (37) (51) (52).

Les anxiolytiques utilisés en France ont un intérêt pour traiter des troubles du sommeil quand ceux-ci semblent être plutôt la résultante d'un trouble anxieux sous-jacent (53). Les benzodiazépines renforcent la transmission GABAergique et vont directement inhiber le promoteur de la veille.

Les antipsychotiques sont des molécules complexes d'un point de vue pharmacologique. L'action sédatrice de nombreux antipsychotiques résulte d'une action antagoniste sur les récepteurs histaminiques H₁ et/ou les récepteurs muscariniques M₁ et/ou les récepteurs α_1 adrénergiques centraux ajoutée à leurs propriétés antagonistes dopaminergiques D₂ pour les antipsychotiques classiques ou bien de leurs doubles antagonisme D₂ et sérotoninergique 5-HT_{2a} pour les principaux antipsychotiques atypiques (37). Une classification plus ancienne sépare les antipsychotiques classiques soit en « faible puissance » soit en « forte puissance ». Les molécules qualifiées de « faible puissance » nécessitent des doses plus élevées que celles qualifiées de « forte puissance ». Les molécules qualifiées de « faible puissance » ont tendance à avoir des propriétés supplémentaires (action sur des récepteurs impliqués dans la sédation), ils sont donc plus sédatifs que leurs homologues à « forte puissance ». Concernant les antipsychotiques atypiques (ou de deuxième génération), la sédation est liée au blocage de ces mêmes trois récepteurs (H₁, M₁ et α_1 centraux). Une molécule sera plus sédatrice si elle combine plusieurs antagonismes à la fois pour ces récepteurs et qu'en plus l'affinité pour ces récepteurs est élevée. C'est pour cette raison que la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, qui présentent toutes les trois de puissantes actions antihistaminiques H₁, anticholinergiques M₁ et anti- α_1 adrénergiques centrales sont considérées, comme les antipsychotiques atypiques les plus sédatifs (37).

La dernière classe de molécules susceptibles d'être rencontrées sur de nombreuses prescriptions et influençant les troubles du sommeil, est celle des thymorégulateurs qui englobent plusieurs classes médicamenteuses. Sans entrer dans le détail des différents mécanismes d'actions de ces molécules, les principales concernées sont les anticonvulsivants type valproate et carbamazépine et le topiramate (54). Le lithium (thymorégulateur de référence) ne présente pas de propriétés sédatives aux doses usuelles (55).

C. Les médicaments hypnotiques actuellement utilisés en France

Avant toute initiation de traitement, un interrogatoire du patient doit avoir lieu afin de replacer la plainte dans son contexte et ainsi définir quelle est la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour le patient (9) : le patient souffre-t-il d'insomnie aiguë (peut durer d'une nuit à quelques semaines) ou chronique (au moins trois nuits par semaine pendant plus de quatre semaines) ? Y-a-t-il un retentissement diurne pour le patient ? Y-t-il d'autres troubles associés (douleur, dépression, troubles anxieux, etc...) ? (56) Il semble que l'insomnie primaire ne représente qu'environ 20% des cas au maximum et que les troubles du sommeil chez l'adulte soient pour la plupart des troubles du sommeil secondaires. Néanmoins, avant toute initiation de traitement, un rappel des règles hygiéno-diététiques de base doit être fait au patient parmi lesquelles :

- Dans la mesure où les besoins en sommeil varient d'une personne à une autre, ne pas s'efforcer de rester au lit le matin malgré des réveils précoces si le patient n'éprouve aucun retentissement néfaste dans la journée, qui pourrait indiquer un quelconque manque de sommeil.
- Eviter de faire des siestes, ou de les prolonger.
- Se coucher et se lever à heures régulières.
- Ne pas consommer de substances ayant des propriétés stimulantes dans les quatre heures précédant l'heure du coucher, comme par exemple la caféine ou bien la nicotine.
- Ne pas manger de repas trop copieux le soir.
- Essayer de ne pas pratiquer d'activités trop excitantes le soir, comme le sport le soir avant de se coucher.
- Éviter de regarder la télévision dans le lit. La chambre à coucher et le lit plus précisément doivent rester les lieux réservés au sommeil. Il paraît donc normal que

la chambre se trouve dans un endroit calme, plutôt frais et bien sûr à l'abri de la lumière (pour les personnes ayant besoin d'une sieste ou qui travaille de nuit).

- La présence d'un réveil ou tout autre appareil pouvant indiquer l'heure à proximité du lit n'est pas forcément bonne car le patient peut être amené à consulter ce dernier plus fréquemment, ce qui peut être une source de stress supplémentaire, n'arrangeant pas l'insomnie (8) (9).

Si toutefois, la prescription s'avère indispensable, voici les médicaments ayant une AMM pour la prise en charge de l'insomnie.

1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines ont toutes des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes anti convulsivantes et amnésiantes, mais toutes ne disposent pas d'une AMM dans toutes ces indications. Ainsi, cinq spécialités ont une AMM pour les troubles du sommeil et ne doivent être prescrites que dans des situations précises :

- Insomnie occasionnelle, traitement de deux à cinq jours, lors d'un voyage par exemple
- Insomnie transitoire, traitement de deux à trois semaines.
- Troubles du sommeil sévères, invalidants et provoquant une détresse extrême (6).

L'utilisation de ces produits suit des règles de prescription et de délivrance strictes qui nécessitent des mises en garde et des précautions d'emploi et bien évidemment l'information du patient. La durée de la prescription ne doit pas dépasser quatre semaines maximum, période de sevrage comprise, car ces molécules nécessitent une diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement, afin d'éviter des réactions de sevrage, qui peuvent se traduire par des insomnies brutales, de l'anxiété, une possible agitation. L'ordonnance n'est pas non plus renouvelable. Le traitement ne doit en aucun cas être prolongé sans réévaluation clinique (6) (8). Quelques chiffres issus d'un rapport de L'ANSM datant de décembre 2013 et faisant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, montrent la difficulté du respect de ces règles :

- Le temps d'utilisation annuel des benzodiazépines hypnotiques est de 3,9 mois par an. Ce temps est encore plus élevé chez les personnes de plus de 65 ans.
- 17% des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques les utilisent sans interruption (délai entre deux délivrances inférieur à 64 jours).

- Près de 90% des prescriptions des benzodiazépines émanent de prescripteurs libéraux parmi lesquels 90% de médecins généralistes (3).

Pour ces cinq spécialités, le mécanisme d'action, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses, les effets au niveau de la fertilité, de la grossesse et de l'allaitement ainsi les effets indésirables généraux sont sensiblement identiques.

La figure qui suit décrit la structure des récepteurs de ces benzodiazépines (hypnotiques) que sont les récepteurs du type GABA-A :

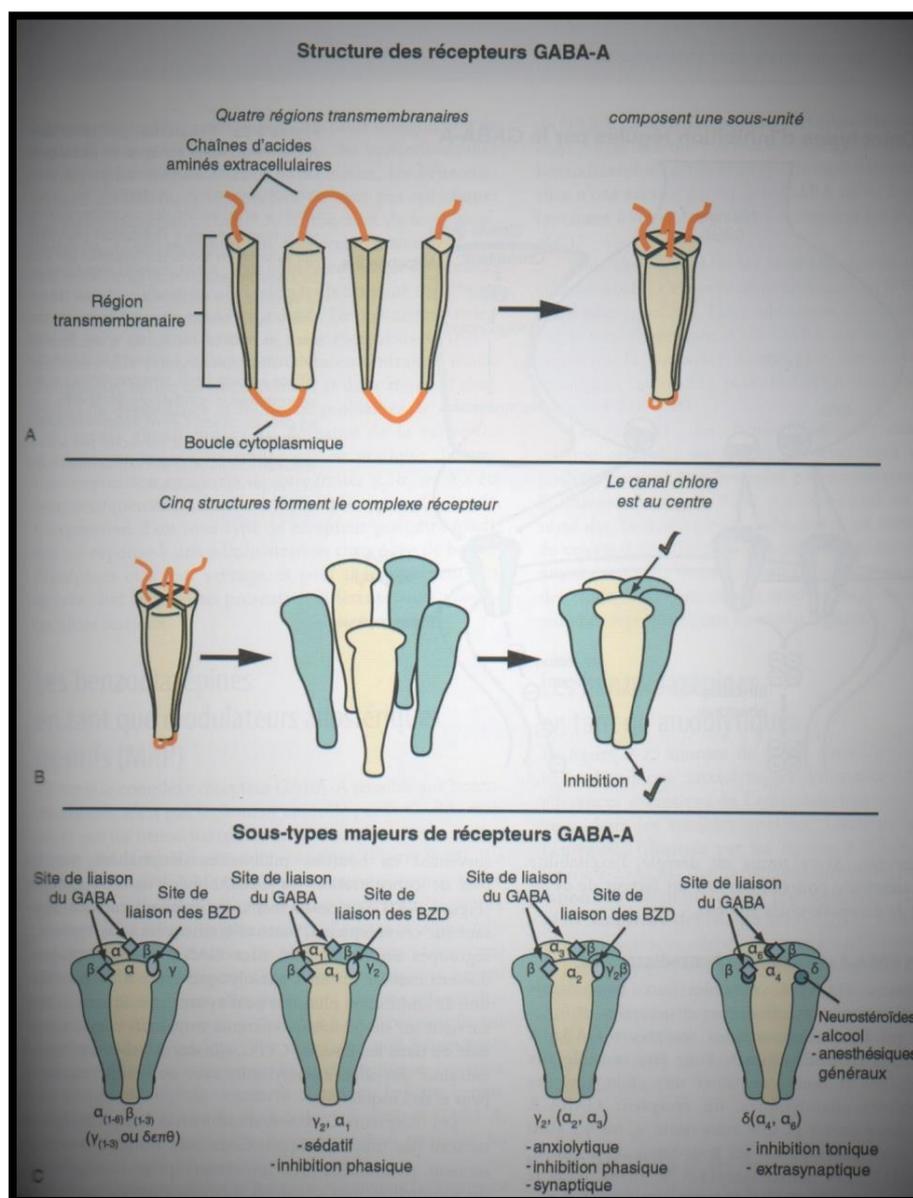


Figure 7 : structure du récepteur GABA-A (37).

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Les benzodiazépines vont agir en favorisant l'action du GABA sur son récepteur.

Le GABA est synthétisé à partir du glutamate via les actions de la GAD (Glutamic Acid Decarboxylase). Une fois formé dans les neurones présynaptiques, le GABA est véhiculé par des VIAAT (Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporters) dans les vésicules synaptiques où il est stocké jusqu'à sa libération dans la synapse. L'action du GABA peut être interrompue par deux types de structures, soit par une pompe de recapture présynaptique spécifique du GABA, soit par la GABA transaminase qui transforme ce dernier en une substance inactive. Il existe trois principaux types de récepteurs GABA : GABA-A, GABA-B et GABA-C, ainsi que de nombreux sous-types de récepteurs. Les récepteurs GABA-A sont des complexes macromoléculaires formant des canaux ioniques (canaux à chlore) ligands dépendants. Comme cela est représenté sur la figure 9, un récepteur GABA-A est constitué de cinq sous-unités, elles-mêmes composées de quatre domaines transmembranaires. C'est donc l'assemblage de cinq sous-unités qui va former le récepteur GABA-A avec un canal chlore en son centre. Il existe de nombreux sous-types de récepteurs GABA-A en fonction des différentes sous-unités qui la composent. Ces isoformes comprennent les types α ($\alpha 1$ à $\alpha 6$), β ($\beta 1$ à $\beta 3$), γ ($\gamma 1$ à $\gamma 3$), δ , ϵ , π , θ et ρ . Ainsi, en fonction des sous-unités qui constituent le complexe macromoléculaire GABA-A, les fonctions de ce dernier vont varier. Le GABA se fixe entre les sous-unités α et β du récepteur GABA-A à hauteur de deux molécules de GABA par récepteur GABA-A (cf schéma C de la figure 2). Les benzodiazépines n'auront d'affinité pour le récepteur GABA-A que s'il est constitué de deux sous-unités β , une sous-unité $\gamma 2$ ou $\gamma 3$ ainsi que deux sous-unités parmi les sous-types $\alpha 1$, $\alpha 2$ ou $\alpha 3$. Les benzodiazépines se fixeront dans une région précise du récepteur, située entre les sous-unités $\gamma 2/3$ et $\alpha 1-3$ à raison d'une molécule par complexe récepteur GABA-A (37).

Les récepteurs GABA-A avec des sous-unités $\alpha 1$ sont impliqués dans la régulation du sommeil, alors que les récepteurs comprenant des sous-unités $\alpha 2$ et/ou $\alpha 3$ sont plutôt impliqués dans les phénomènes d'anxiété. Les benzodiazépines actuellement disponibles sur le marché ne sont pas spécifiques d'un sous-type de récepteur GABA-A en fonction des sous-unités α qui le composent. Les benzodiazépines sont des « modulateurs allostériques positifs » de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur son récepteur GABA-A, dans la mesure où ce dernier n'est pas seulement contrôlé par le GABA, mais l'est aussi par les benzodiazépines au niveau d'un autre site (allostérique) hautement spécifique (37).

La figure 8 illustre l'action et le rôle du GABA et des benzodiazépines au niveau du récepteur GABA-A :

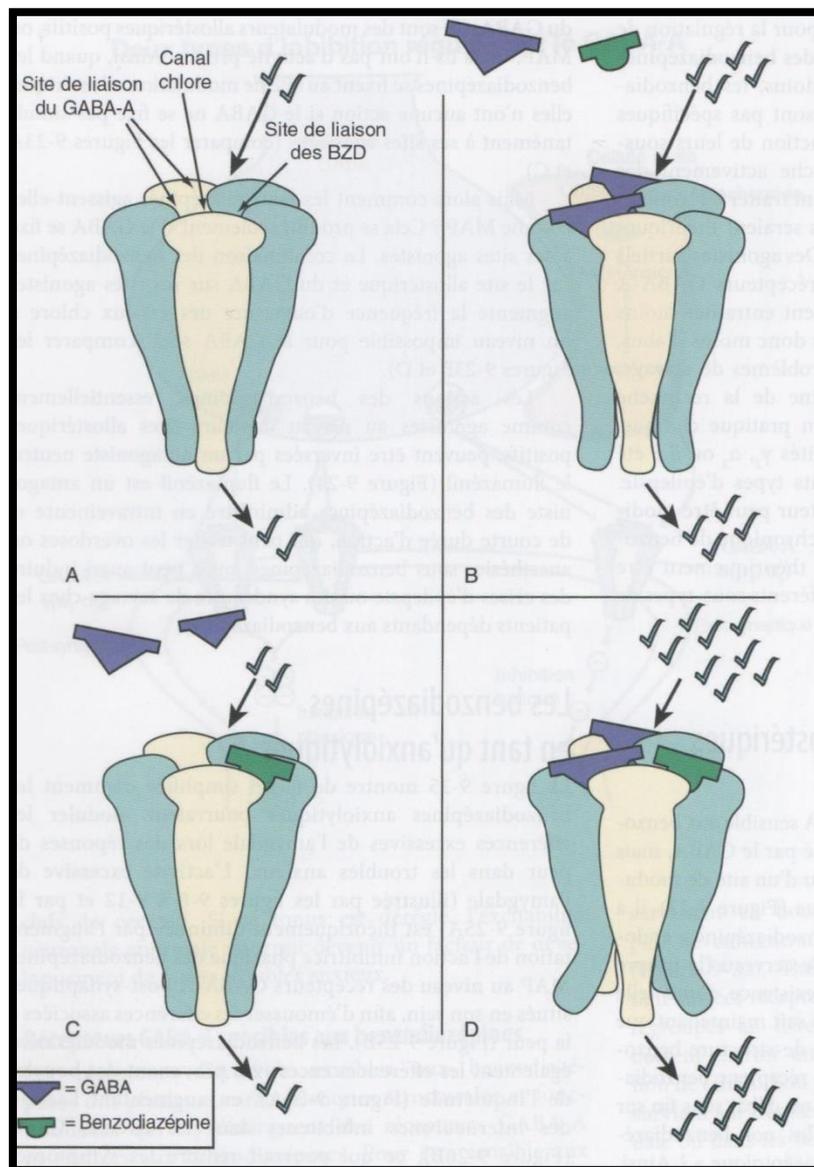


Figure 8 : Modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A (37).

L'action agoniste du GABA sur son récepteur permet d'augmenter la fréquence d'ouverture des canaux chlore mais dans une certaine limite (figure 8 A et B). L'action agoniste des benzodiazépines au niveau du site de modulation allostérique du récepteur GABA-A n'est responsable d'aucune modification de la transmission GABAergique (figure 8 A et C). Les benzodiazépines n'ont d'action que si elles se fixent au niveau du site de modulation allostérique et que dans le même temps, le GABA se fixe à ses sites agonistes ; elles vont permettre d'augmenter l'inhibition dans des proportions impossibles pour le GABA seul (figure 8 D) (37).

Concernant les contre-indications, elles sont au nombre de six :

- L'hypersensibilité à la molécule en question.
- L'insuffisance respiratoire sévère.
- Le syndrome d'apnée du sommeil.
- L'insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique.
- La myasthénie.
- La grossesse ou l'allaitement (6).

Concernant les principales mises en garde, certaines sont importantes :

- **Tolérance pharmacologique** qui signifie que l'effet de ces molécules peut diminuer.
- **Dépendance physique et psychique**, plus particulièrement en cas de traitement prolongé. Certains facteurs sont susceptibles d'accroître ce phénomène, comme par exemple la durée du traitement (vu précédemment), la dose d'utilisation ou encore des antécédents chez le patient de dépendance médicamenteuse ou autre. Cette dépendance sera associée à l'arrêt du traitement par un **phénomène de sevrage** comprenant des symptômes tels qu'une insomnie, céphalée, anxiété, myalgie, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont beaucoup moins fréquents : agitation, épisode confusionnel, paresthésie des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, voire convulsions.
- **Phénomène de rebond** caractérisé par une exacerbation de l'insomnie initiale qui avait conduit à utiliser le médicament : ce phénomène peut durer plusieurs jours.
- **Amnésie antérograde** (c'est-à-dire la perte de mémoire ou les difficultés de mémorisation concernant les événements récents) et altération des fonctions psychomotrices.
- **Risque d'accumulation ou d'imprégnation** (cinq demi-vies).
- Attention chez les sujets âgés du fait de l'effet sédatif et myorelaxant qui favorisent le risque de chutes (6) (8).

Les précautions d'emploi :

- En cas d'antécédents de dépendance médicamenteuse, d'alcoolisme ou autre type de dépendance.
- S'assurer que l'insomnie dont souffre le patient ne cache pas un autre trouble psychique ou psychiatrique sous-jacent, ce qui nécessiterait un examen plus approfondi suite à un éventuel échec de ces traitements.
- Bien préciser au patient la durée du traitement en fonction du type d'insomnie.

- De même, il paraît important d'expliquer au patient l'intérêt d'une diminution progressive des doses en fin de traitement et de l'apparition éventuelle d'un effet rebond.
- Prendre en compte l'effet dépresseur respiratoire des benzodiazépines chez les sujets insuffisants respiratoires.

D'un point de vue strictement pharmacologique, les interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- L'alcool.
- Les autres dépresseurs du système nerveux central tels que les dérivés morphiniques, les antidépresseurs sédatifs, les neuroleptiques, les barbituriques, les anxiolytiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux,
- En lien avec le risque accentué de dépression respiratoire, l'association avec les morphiniques (encore plus la buprénorphine) ou encore les barbituriques est à proscrire (6).

De manière générale, il est recommandé de ne pas avoir recours à ce type de molécules durant une période de grossesse ou d'allaitement. Aucun effet malformatif n'est associé à la consommation de benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, l'utilisation en fin de grossesse serait à l'origine d'une imprégnation fœtale pouvant être responsable d'une hypotonie axiale, d'une hypothermie, de troubles de la succion ou encore de dépression respiratoire; ces signes sont réversibles mais peuvent durer de une à trois semaines en fonction de la demi-vie de la molécule. Enfin, l'utilisation de ces molécules en cours d'allaitement est contre-indiquée dans la mesure où il y a un passage dans le lait maternel (6).

Les principaux effets indésirables (en rapport avec la dose et la sensibilité individuelle) sont les suivants :

- Amnésie antérograde.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Dépendance physique et psychique, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de la vigilance voire somnolence, insomnie, cauchemars, tension.

- Modification de la libido (6).

Après avoir présenté les principales caractéristiques des benzodiazépines, voici donc une description rapide des molécules de cette famille ayant une AMM pour traiter l'insomnie.

a) *L'HAVLANE® (=loprazolam)*

(1) Structure chimique

La figure 9 qui suit représente la formule chimique éclatée du loprazolam :

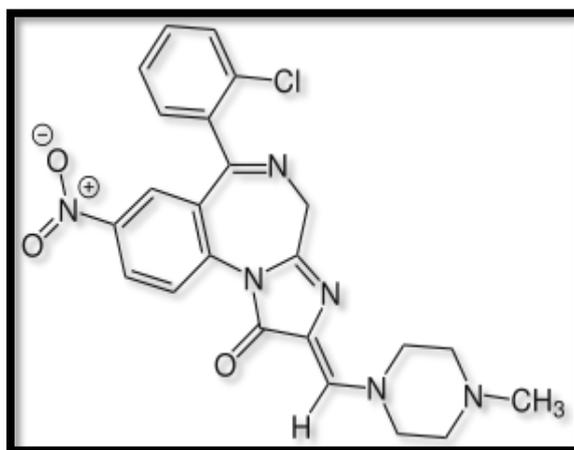


Figure 9 : Formule chimique éclatée du loprazolam.

La figure 10 qui suit présente le packaging du princeps du loprazolam sur lequel le nom du laboratoire est indiqué en bas à droite :



Figure 10 : Présentation du packaging de l'HAVLANE®.

(2) Posologie/modes d'administration

La posologie recommandée est de un comprimé par jour dosé à un milligramme, à prendre juste avant le coucher. Le traitement doit être initié à la dose efficace la plus faible et ne devra pas dépasser la posologie maximale (57).

(3) Pharmacocinétique

La résorption de la molécule est rapide avec un Tmax (Temps après administration où la substance a atteint sa concentration maximale Cmax) atteint en une heure. La biodisponibilité est de l'ordre de 80%.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 80% et la demi-vie d'élimination est de huit heures environ.

La métabolisation se fait majoritairement au niveau hépatique pour les benzodiazépines. Par conséquent, chez le sujet âgé ou l'insuffisant hépatique, il est nécessaire d'ajuster les posologies et de les diminuer de moitié (57).

b) *Le NOCTAMIDE® (=lormétazépan)*

(1) Structure chimique

La figure 11 qui suit présente la formule chimique éclatée du lormétazépan :

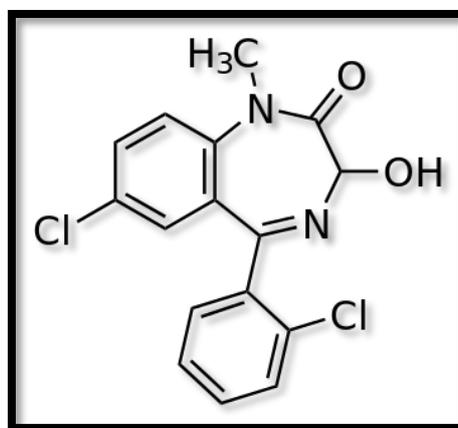


Figure 11 : Formule chimique éclatée du lormétazépan.

La figure 12 présente le packaging du princeps du lormétazépam sur lequel le nom du laboratoire est indiqué en haut à gauche :

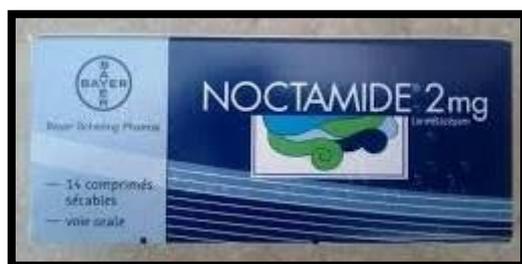


Figure 12 : Présentation du packaging du NOCTAMIDE®.

(2) Posologie/modes d'administration

La posologie recommandée est de un comprimé par jour le soir avant le coucher. Il existe deux dosages pour ce médicament qui sont respectivement soit de un milligramme ou de deux milligrammes. Comme pour le loprazolam, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible possible, et ne devra pas dépasser la dose maximale autorisée (58).

(3) Pharmacocinétique

Le Tmax est atteint en 1,5 heures, la biodisponibilité du produit est quasi complète.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de cette molécule est très élevé et la forme libre ne dépasse pas 8,6%. La demi-vie d'élimination est de 12 heures (sujets jeunes).

Le lormétazépam est quasi entièrement métabolisé au niveau hépatique en un dérivé déméthylé (=le lorazépam) lui-même actif et dont la demi-vie d'élimination est plus longue que celle de la molécule mère. Il sera éliminé sous forme de métabolite glucuroconjugué hydrosoluble dans les urines (58).

Il va donc de soi que chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques, la posologie devra être ajustée à la baisse.

c) *Le NORMISON® (=témazépam)*

(1) Structure chimique

La figure ci-dessous met en évidence la formule chimique éclatée du témazépam :

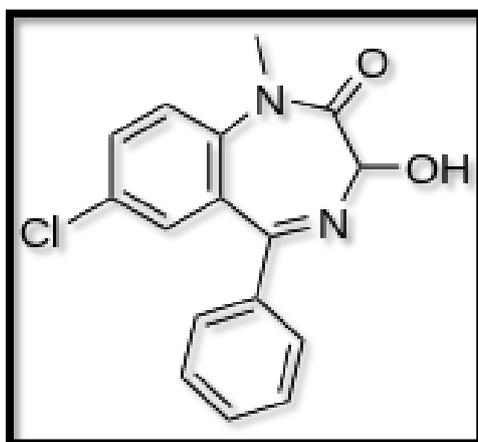


Figure 13 : Formule chimique éclatée du témazépam.

La figure 14 présente le packaging du princeps du témazépam sur lequel le nom du laboratoire est indiqué en bas à gauche :



Figure 14 : Présentation du packaging du NORMISON®.

(2) Posologie/modes d'administration

La posologie recommandée est de un comprimé le soir au coucher, les deux dosages existant étant de dix et vingt milligrammes. De même que pour tout autre hypnotique, il

faut utiliser la dose minimale efficace et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement (59).

(3) Pharmacocinétique

Dans la mesure où le NORMISON® est absorbé plutôt lentement (par rapport aux autres benzodiazépines hypnotiques), l'administration du produit une à deux heures avant le coucher peut avoir un impact positif sur la latence d'endormissement, ce qui ne serait pas le cas s'il était pris à l'heure du coucher. A ce moment-là, son intérêt pharmacologique sera plutôt axé sur les réveils nocturnes.

La résorption du témazépam est variable, elle peut aller de quarante-cinq minutes à quatre heures. La biodisponibilité est élevée et avoisine les 80%.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est quant à lui supérieur à 95% et la demi-vie d'élimination du produit est de cinq à huit heures.

Le foie joue encore une fois un rôle primordial dans la métabolisation de la molécule dans la mesure où il va dans un premier temps transformer le témazépam en un dérivé déméthylé qu'est l'oxazépam (pharmacologiquement actif) mais présent en faible proportion (5%) puis ensuite le transformer en un dérivé glucuronoconjugué hydrosoluble qui sera donc éliminé dans les urines (59).

d) Le MOGADON® (=nitrazépam)

(1) Structure chimique

La figure qui suit présente la formule chimique éclatée du nitrazépam (générique du MOGADON®) :

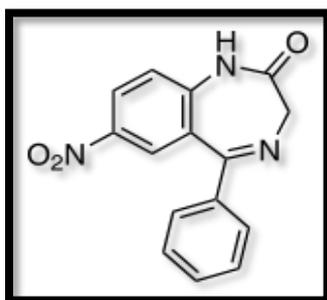


Figure 15 : Formule chimique éclatée du nitrazépam.

La figure ci-dessous met en évidence le packaging du principe du témazépam :



Figure 16 : Présentation du packaging MOGADON®.

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie recommandée est de un comprimé dosé à cinq milligrammes le soir au coucher. Comme pour les autres molécules de cette famille, le traitement à suivre doit correspondre à la posologie efficace la plus faible sans dépasser la dose maximale de un comprimé par jour et il sera également nécessaire d'ajuster les posologies chez les personnes âgées ainsi que chez les sujets insuffisants hépatiques (60).

(3) Pharmacocinétique

Le nitrazépam est rapidement résorbé, le Tmax est atteint en deux à trois heures. La biodisponibilité de ce produit est variable d'une personne à une autre et peut aller de 55% à 95%.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 85% et la demi-vie peut varier de 16h à 48h.

Comme les autres benzodiazépines hypnotiques, elle est métabolisée par le foie et donne naissance à des métabolites (inactifs) par des réactions de nitroréduction, acétylation et hydroxylation. La glucuronoconjugaison des produits intermédiaires permettra d'obtenir des substances hydrosolubles aisément éliminables par voie urinaire (60).

e) Le NUCTALON® (=estazolam)

(1) Structure chimique

La figure qui suit présente la formule chimique éclatée de l'estazolam :

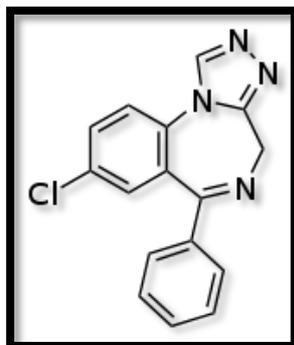


Figure 17 : Formule chimique éclatée de l'estazolam.

La figure 18 qui suit présente le packaging du princeps de l'estazolam :



Figure 18 : Présentation du packaging du NUCTALON®.

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie initiale recommandée doit correspondre à la posologie efficace la plus faible qui soit sans dépasser la posologie maximale de un comprimé par jour dosé à deux milligrammes. La résorption de la molécule étant très rapide, la prise au coucher est donc conseillée (61).

(3) Pharmacocinétique

La résorption de l'estazolam est très rapide.

La demi-vie de la molécule est d'environ 17 heures.

Le foie joue un rôle primordial dans la dégradation de cette molécule dont les produits de métabolisation seront ensuite glucuronoconjugués pour les rendre hydrosolubles afin qu'ils puissent être éliminés par voie urinaire. Ainsi, pour le NUCTALON® comme pour toutes les benzodiazépines à visée hypnotique, on retrouvera un taux extrêmement faible de la molécule mère dans les urines (61).

2. Les apparentés aux benzodiazépines

Malgré une différence d'un point de vue de leurs formules chimiques avec les benzodiazépines, les apparentés aux benzodiazépines, aussi appelés « Z drugs », ont un mécanisme d'action très proche de ces dernières. Les benzodiazépines hypnotiques vont modifier l'architecture du sommeil de telle sorte qu'on retrouve :

- Une latence d'endormissement réduite.
- Une augmentation des phases 1 et 2 du sommeil à ondes lentes.
- Une réduction des phases 3 et 4 du sommeil à ondes lentes (qui sont les phases les plus réparatrices du sommeil).
- Une diminution du sommeil paradoxal (7).

L'étude polysomnographique, après utilisation d'apparentés aux benzodiazépines, met en évidence :

- Latence d'endormissement réduite.
- Réduction du nombre de réveils nocturnes.
- Prolongement de la phase 2 du sommeil à ondes lentes.
- Augmentation des phases 3 et 4 du sommeil à ondes lentes.
- Pas d'altération du sommeil paradoxal (7) (62) (63).

C'est leur mécanisme d'action qui va rapprocher, les « Z drugs », dont les deux principales molécules représentantes (et exclusives en France) sont la zopiclone et le zolpidem, et les benzodiazépines hypnotiques. En effet, comme ces dernières, ces molécules sont des MAP GABA-A (« Modulateurs Allostériques Positifs des Récepteurs

GABA-A ») qui a priori, présentent l'avantage par rapport aux benzodiazépines, de se fixer au récepteur GABA-A d'une manière qui semble ne pas entraîner de haut degré de tolérance, de dépendance et un risque moindre de syndrome de sevrage. En se fixant au récepteur GABA-A et en entraînant un changement de conformation de ce dernier, les benzodiazépines hypnotiques peuvent provoquer une dépendance, un phénomène de tolérance et un risque de syndrome de sevrage (37). De plus, le zolpidem présente une spécificité pour la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur GABA-A, qui semble jouer un rôle majeur dans la sédation, mais aussi les effets anticonvulsivants et l'induction de l'amnésie.

Ces deux molécules ont fait l'objet de modifications afin d'optimiser leur durée de vie et leur action.

Les propriétés communes à la zopiclone et au zolpidem concernant les contre-indications d'utilisation de ces molécules, les mises en garde et précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses, les effets en cas d'utilisation pendant une grossesse ou une période d'allaitement et enfin les effets indésirables, sont proches de celles des benzodiazépines hypnotiques (6).

Les contre-indications absolues concernant les apparentés aux benzodiazépines sont les mêmes que celles des benzodiazépines hypnotiques. La zopiclone est contre-indiquée chez toute personne présentant une allergie au blé.

Concernant les mises en garde et les précautions d'emploi, elles sont identiques à celles des benzodiazépines hypnotiques. La durée du traitement, les modalités d'arrêt progressives des molécules sont également les mêmes que pour les benzodiazépines hypnotiques (8).

Les interactions médicamenteuses de ces apparentés aux benzodiazépines sont :

- L'utilisation de l'alcool en concomitance.
- L'utilisation avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.
- L'utilisation avec les morphiniques antalgiques, antitussifs ou de substitution qui majorent le risque de dépression respiratoire.

D'autres associations peuvent nécessiter des précautions d'emploi :

- L'association avec de la rifampicine (inducteur enzymatique puissant) qui risque d'accroître le métabolisme hépatique des apparentés aux benzodiazépines et ainsi de diminuer leurs concentrations plasmatiques et donc leur efficacité.

- Au contraire, les inhibiteurs enzymatiques, que sont la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le nelfinavir, le ritonavir la fluvoxamine, sont susceptibles d'augmenter les effets sédatifs de ces deux molécules.
- L'association à la clozapine (neuroleptique atypique) expose à un risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque (6) (62) (63).

Les données concernant la grossesse et l'allaitement ainsi que les effets indésirables des apparentés aux benzodiazépines sont similaires à ceux des benzodiazépines.

La figure ci-après met en évidence quelques différences majeures entre les benzodiazépines hypnotiques et les apparentés à ces dernières, plus particulièrement au niveau de la tolérance, du risque de sevrage et de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement (37) :

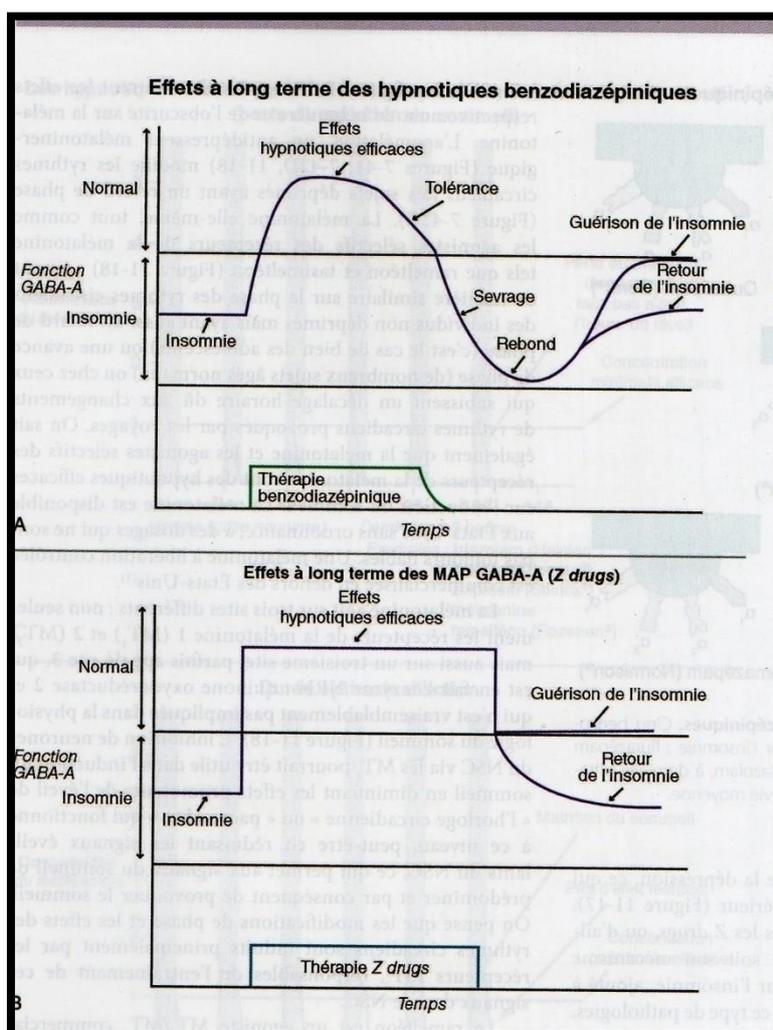


Figure 19 : Comparaison de l'utilisation à long terme des benzodiazépines hypnotiques et des "Z drugs" (37).

Comme les benzodiazépines hypnotiques, ces deux molécules sont indiquées en cas d'insomnies occasionnelles ou transitoires. Elles ne doivent être prescrites que pour quatre semaines et l'ordonnance n'est pas renouvelable (62) (63).

Les molécules sont soumises aux mêmes règles de prescription et de délivrance que les benzodiazépines hypnotiques soit une prescription maximale pour quatre semaines sans renouvellement possible (8).

a) *La zopiclone (=IMOVANE®)*

(1) Structure chimique

La figure suivante présente la formule chimique éclatée de la zopiclone :

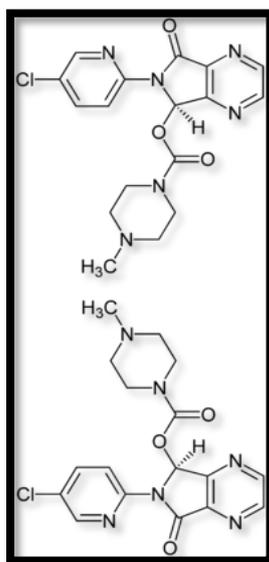


Figure 20 : Formule chimique éclatée de la zopiclone.

La zopiclone appartient à la famille des cyclopyrrolones.

La figure ci-dessous présente le packaging du princeps de la zopiclone :



Figure 21 : Présentation du packaging de l'IMOVANE®.

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie est de un comprimé dosé à 7,5 milligrammes pour la plupart des adultes jusqu'à 65 ans, à prendre le soir au coucher, l'effet apparaissant en moins d'une heure. Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, les sujets insuffisants hépatiques, les insuffisants respiratoires modérés et les insuffisants rénaux, la posologie devra être de 3,75 milligrammes par prise et par jour. Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible qui soit (63).

(3) Pharmacocinétique

L'absorption de la zopiclone est rapide car le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure et demi à deux heures. La biodisponibilité est de l'ordre de 80%.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 45% et la demi-vie de la molécule est de cinq heures.

La zopiclone est fortement métabolisée au niveau hépatique, plus précisément par le cytochrome P450 3A4, en deux métabolites : un dérivé N-oxyde (actif) et un dérivé N-déméthylé (inactif).

L'élimination des métabolites libres se fait par voie urinaire à 80% (63).

(4) Modification de la zopiclone : quel avenir ?

L'énantiomère S de la zopiclone (=mélange racémique de formes R et S) non disponible en France, introduit sous le nom d'eszopiclone, semble présenter différents avantages tels que :

- Peu ou pas de tolérance donc pas d'échappement thérapeutique.
- Peu ou pas de dépendance.
- Pas de syndrome de sevrage (37).

b) *Le zolpidem (=STILNOX®)*

(1) Structure chimique

La figure suivant présente la formule chimique éclatée du zolpidem :

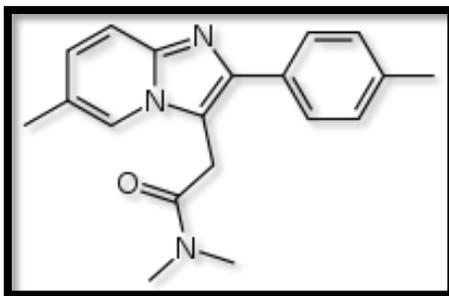


Figure 22 : Formule chimique éclatée du zolpidem.

Le zolpidem appartient à la famille des imidazopyridines.

La figure 23 qui suit met en évidence le packaging du princeps du zolpidem :



Figure 23 : Présentation du packaging du STILNOX®.

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie classique est de un comprimé, dosé à dix milligrammes, par jour à prendre le soir au coucher. La posologie doit être plus faible chez les patients insuffisants hépatiques, sujets âgés,... La posologie initiale sera souvent de cinq milligrammes par jour soit un demi-comprimé par prise et par jour. Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible. La prise du zolpidem au moment du repas peut retarder son absorption (62).

(3) Pharmacocinétique

Le zolpidem présente une biodisponibilité importante de l'ordre de 70%, la concentration maximale plasmatique étant atteinte entre trente minutes et trois heures. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 92% et sa demi-vie d'environ 2,4 heures.

Le foie joue un rôle majeur dans la métabolisation de cette molécule en composés inactifs, qui sont ensuite éliminés soit par les urines à hauteur de 60% soit par les fèces à hauteur de 40% (62).

(4) Modification du zolpidem : quel avenir ?

Concernant le zolpidem, deux approches sont à l'étude :

- La première est une forme de zolpidem à libération contrôlée appelée « zolpidem CR » qui permet d'augmenter la durée d'action de la molécule de base pour ainsi doubler sa durée d'action et permettre de lutter contre les réveils nocturnes.
- Une autre formulation du zolpidem, cette fois-ci avec une galénique différente, permettant une absorption sublinguale et donc une action à la fois plus rapide malgré des doses plus faibles (permettant ainsi de limiter les effets indésirables) ; cette deuxième forme est plus destinée à une prise en milieu de nuit pour des personnes ayant des difficultés à maintenir un sommeil satisfaisant (37).

3. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des hypnotiques d'utilisation courante, parfois même accessibles sans ordonnance.

Les hypnotiques antihistaminiques sont tous indiqués pour des insomnies occasionnelles ou transitoires, ce qui implique une réévaluation du diagnostic en cas de persistance des troubles après cinq jours de traitement (9).

D'un point de vue mécanistique, les hypnotiques antihistaminiques partagent tous cet antagonisme compétitif histaminique H1 à l'origine de l'effet sédatif majeur. De plus, tous présentent aussi un antagonisme muscarinique M1. Enfin, deux sur trois présentent

en plus un antagonisme α_1 adrénergique central à l'origine aussi de somnolence et un antagonisme α_1 périphérique responsable d'effets indésirables potentiels, il s'agit de l'alimémazine (64) et de la prométhazine (65).

Si l'on s'intéresse aux contre-indications auxquelles sont sujettes ces molécules, on retrouve les cas d'hypersensibilité. Deux autres contre-indications majeures de ces molécules sont liées à leur antagonisme muscarinique M1 : il s'agit du risque de glaucome par fermeture de l'angle iridocornéen et de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.

Concernant les mises en garde et les précautions d'emploi de ces hypnotiques, certaines sont communes entre ces différentes molécules telles le risque d'aggravation d'un syndrome d'apnée du sommeil préexistant. De plus, toutes les formes comprimés de ces molécules contiennent du lactose, ce qui induit un risque chez certaines personnes. L'alimémazine et la prométhazine, qui sont des phénothiazines, peuvent potentiellement abaisser le seuil épiléptogène, ce qui est encore accentué par la présence de dérivés terpéniques (menthol) dans la forme buvable en goutte de l'alimémazine. Elles seront donc à manier avec prudence et sous surveillance chez des personnes épileptiques. De plus, les formes sirop de ces molécules contiennent de l'alcool, ce qui induit un risque voire un danger à l'utilisation de ces produits chez les personnes présentant une consommation problématique d'alcool, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les insuffisants hépatiques et les épileptiques à nouveau. L'alcool est susceptible de majorer l'effet sédatif des antihistaminiques, tout comme l'association à d'autres médicaments sédatifs. La présence d'alcool implique également de rester prudent en cas d'association médicamenteuse avec une molécule antabuse. La forme effervescente de la doxylamine est susceptible de libérer du sodium ce qui imposera une certaine prudence chez les personnes nécessitant un régime pauvre en sel (64) (65) (66).

L'association avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (tels que les antidépresseurs sédatifs, les benzodiazépines, les dérivés morphiniques) est déconseillée. De même, l'association à d'autres substances aux effets atropiniques (c'est-à-dire anticholinergiques comme les antidépresseurs imipraminiques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques...) peut aggraver le risque de rétention urinaire, de constipation, de glaucome et de sécheresse de la bouche (64) (65) (66).

La prométhazine et l'alimémazine sont, par prudence, à éviter à tous les stades de la grossesse même s'il n'a pas été relaté d'effet tératogène concernant ces deux molécules. Si elles doivent être utilisées, cela sera fait à petites doses et le plus occasionnellement possible, avec en plus, pour la prométhazine la mise en place d'une surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né, si la prise a eu lieu au cours du troisième trimestre (64) (65). La doxylamine n'a pas de précaution d'emploi particulière concernant un potentiel usage au cours de la grossesse. Il est également important de noter que cette molécule est souvent prescrite, hors AMM, comme anti-nauséeux chez la femme enceinte (66). En revanche, l'utilisation des antihistaminiques hypnotiques, quels qu'ils soient, n'est pas conseillé lors de l'allaitement en raison du risque de sédation et d'excitation paradoxale.

Ces trois molécules vont également partager des effets indésirables :

- Sédation ou somnolence diurne, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques (de part l'antagonisme muscarinique M1 vu plus haut dans la description) responsables notamment de la sécheresse buccale, de palpitations cardiaques, de constipation, de mydriase et de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique à cause de l'antagonisme $\alpha 1$ adrénergique périphérique que peuvent présenter ces molécules.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration.
- Tremblements, surtout chez les personnes âgées.
- Réactions de sensibilisation : érythèmes, eczéma, prurit, œdème, choc anaphylactique, photosensibilisation ...
- Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique (64) (65) (66).

a) La doxylamine (=DONORMYL®)

(1) Structure chimique

La figure 24 qui suit met en évidence la formule chimique éclatée de la doxylamine :

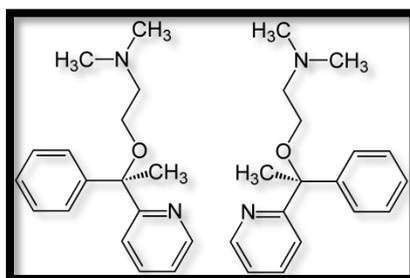


Figure 24 : Formule chimique éclatée de la doxylamine.

La figure ci-après présente le packaging du princeps de la doxylamine :



Figure 25 : Présentation du packaging du DONORMYL® en comprimés.

Il s'agit là de l'unique molécule antihistaminique à visée hypnotique qui est délivrable sans ordonnance. Le DONORMYL® n'est pas le seul médicament contenant de la doxylamine, figure aussi sur la liste des produits disponibles contenant de la doxylamine le DONORMYL® en comprimés effervescents, le NOCTYL® en comprimés et le LIDÈNE® en comprimés ainsi que « les génériques doxylamine ».

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie est un demi à un comprimé par prise, à prendre quinze à trente minutes avant de se coucher sur une période ne dépassant pas cinq jours, sinon quoi le traitement et bien sûr la cause de l'insomnie doivent être réévalués. La posologie peut être portée à deux comprimés par jour si nécessaire et devra nécessiter une adaptation en cas d'utilisation chez un sujet âgé, un sujet insuffisant hépatique ou rénal (cf pharmacocinétique) (66).

(3) Pharmacocinétique

La concentration maximale sanguine est atteinte en deux heures pour la forme comprimé à avaler et en une heure pour la forme effervescente. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 heures environ. L'hydrogénosuccinate de doxylamine est partiellement métabolisé au niveau hépatique mais quasiment 60% de la dose administrée sera éliminée sous forme inchangée au niveau des urines (66).

b) La prométhazine (=PHÉNERGAN®)

(1) Structure chimique

La figure qui suit présente la formule chimique éclatée de la prométhazine :

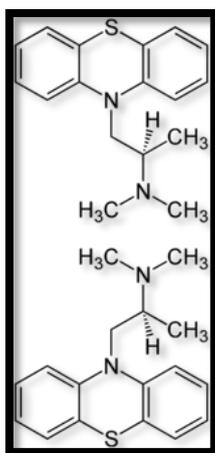


Figure 26 : Formule chimique éclatée de la prométhazine.

La figure 27 qui suit met en évidence le packaging du principe de la prométhazine :

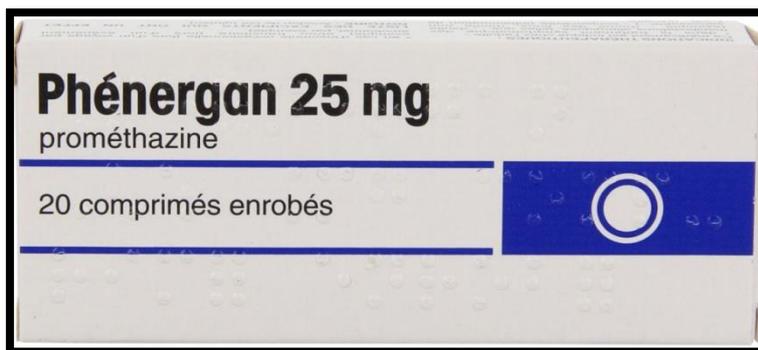


Figure 27 : présentation du packaging du PHÉNERGAN®.

Il existe également des formes sirop, crème et injectable du PHÉNERGAN® mais elles ne sont pas indiquées pour traiter l'insomnie, nous ne les présenterons donc pas.

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie est de un à deux comprimés à prendre le soir 15 à 30 minutes avant de se coucher et le traitement ne doit pas dépasser cinq jours (65).

(3) Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40%. La concentration plasmatique maximale est atteinte en un temps allant d'une heure et demi à trois heures. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 75 à 80%. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 15 heures.

La métabolisation de la prométhazine a lieu au niveau hépatique, et consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation ; en effet la clairance rénale ne représente pas plus d'un pour cent de la clairance totale et que pas plus d'un pour cent de la forme inchangée n'est retrouvée dans les urines.

Des variations posologiques sont à envisager en cas d'utilisation chez des personnes âgées ou des personnes insuffisantes rénales et/ou hépatiques de part le risque d'accumulation et donc de surdosage (65).

c) L'alimémazine (=THÉRALÈNE®)

(1) Structure chimique

La figure suivante illustre la formule chimique éclatée de l'alimémazine :

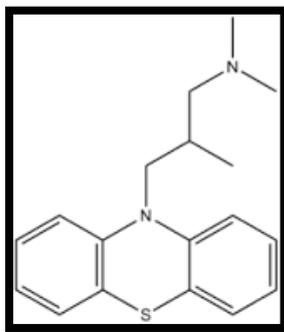


Figure 28 : Formule chimique éclatée de l'alimémazine.

La figure qui suit présente le packaging du princeps de l'alimémazine sous forme de comprimé :



Figure 29 : Présentation packaging THÉRALÈNE® en comprimés.

La figure qui suit présente le packaging du principe de l'alimémazine sous forme de sirop :



Figure 30 : Présentation du packaging du THÉRALÈNE® en sirop.

Il existe trois présentations différentes de l'alimémazine utilisée à visée hypnotique qui sont :

- La forme comprimés pelliculés sécables dosés à cinq milligrammes.
- La forme sirop à 0,05% avec son gobelet doseur gradué de 2,5 millilitres à 10 millilitres.
- La forme solution buvable en gouttes à 4% et sa pipette doseuse.

(2) Posologie/ modes d'administration

La forme comprimée est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de six ans alors que les formes sirop et solution buvable en gouttes sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de trois ans.

Chez l'adulte, la posologie est donc de :

- Un à quatre comprimés par jour le soir, 30 minutes avant de se coucher.
- Dix à quarante ml de sirop ou bien cinq à vingt gouttes en une seule prise le soir.

Chez l'enfant, de plus de six ans, la posologie est de 0,25 à 0,50 mg/kg soit :

- pour un enfant de 20 à 40 kg : un comprimé par jour.
- pour un enfant de 40 à 50 kg : deux comprimés par jour.

Chez l'enfant de plus de trois ans, la posologie est également de 0,25 à 0,50 mg/kg soit un ml de sirop/kg ou 0,2 à 0,5 gouttes/kg (64).

(3) Pharmacocinétique

Les données concernant la pharmacocinétique de l'alimémazine font défaut ; on ne retiendra donc que des données d'ordre général concernant les antihistaminiques à savoir que :

- La biodisponibilité est moyenne.
- La métabolisation est presque quasiment exclusivement hépatique, et souvent intense, ce qui explique le très faible pourcentage de forme inchangée retrouvée au niveau urinaire.
- La demi-vie, bien que variable, est souvent prolongée, ce qui implique une seule prise quotidienne et une adaptation posologique chez les personnes âgées ou les insuffisants hépatiques et/ou rénal (64).

4. Les mélatoninergiques

Un seul est commercialisé en France, il s'agit de la mélatonine dosée à deux milligrammes commercialisée sous le nom de CIRCADIN® (9) (67). Il existe un bon nombre de compléments alimentaires (et non pas « médicaments conseils » car dosage inférieur à deux milligrammes) contenant de la mélatonine destinés aux troubles du sommeil (22). De même, il est courant de retrouver des prescriptions médicales en officine avec des préparations magistrales contenant de la mélatonine à un dosage souvent bien supérieur à deux milligrammes.

a) La mélatonine (=CIRCADIN®)

(1) Indications

Elle est utilisée dans la prise en charge des troubles d'insomnie primaire sur une courte durée chez les personnes de plus de 55 ans. Elle a aussi un intérêt certain chez les personnes souffrant du décalage horaire ou jet-lag car elle va permettre de resynchroniser le rythme veille-sommeil (20) (21) (67).

(2) Posologie/ modes d'administration

La posologie recommandée est de un comprimé à deux milligrammes, une fois par jour, une à deux heures avant le coucher et si possible après le repas. Le traitement peut être poursuivi sur treize semaines (67).

(3) Contre-indication

Aucune contre-indication majeure si ce n'est l'hypersensibilité à l'un des composants du comprimé (67).

(4) Mises en garde/ précautions d'emploi

De part l'absence de données cliniques concernant cette spécialité, par précaution, son usage est déconseillé chez les moins de 18 ans, chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes, etc... (cf interactions médicamenteuses). La présence de lactose dans les comprimés contre-indique l'usage du CIRCADIN® aux personnes intolérantes, souffrant d'un syndrome de malabsorption du glucose, ou d'un déficit en lactase (67).

(5) Interactions médicamenteuses

Interactions pharmacodynamiques :

L'association à l'alcool est déconseillée.

L'association aux benzodiazépines et aux apparentés à ces dernières est susceptible d'accroître les propriétés sédatives de ces derniers.

Interactions pharmacocinétiques :

La mélatonine, utilisée à des doses supratherapeutiques, peut être inducteur des enzymes du cytochrome 3A.

La mélatonine est métabolisée principalement par les enzymes du cytochrome 1A. L'interaction, qui est aujourd'hui la plus déconseillée avec la mélatonine, est celle faisant intervenir la fluvoxamine (IRSS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) car elle va inhiber les cytochromes 1A2 et 2C19 ce qui va être à l'origine d'une forte

augmentation des concentrations plasmatiques en mélatonine. D'autres molécules, comme la cimétidine, les fluoroquinolones ou encore les estrogènes vont diminuer son métabolisme et seront responsables d'une augmentation du taux de mélatonine plasmatique. À l'inverse, les inducteurs de ces enzymes vont être à l'origine d'une baisse de la mélatonine dans le sang ; cela sera le cas avec le tabac ou des molécules comme la carbamazépine ou bien la rifampicine (67).

(6) Grossesse/ Allaitement

Par manque d'information, l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte et allaitante est à proscrire (67).

(7) Effets indésirables

Bien que les effets indésirables rapportés d'après les études cliniques soient nombreux, la fréquence d'apparition de ceux-ci reste faible. Lors de prises de doses de 300mg de mélatonine en une seule fois, aucun effet indésirable significatif n'a été observé. Les principaux effets indésirables sont : douleurs abdominales, nausées, céphalées, hyperactivité psychomotrice, vertiges, somnolence, irritabilité, insomnie, prise de poids, constipation, hyperbilirubinémie, sécheresse buccale, crise convulsive (67)...

(8) Pharmacocinétique

L'absorption de la mélatonine est complète, néanmoins, la biodisponibilité n'est que de 15% car l'effet de premier passage subit par cette dernière est très important. La prise concomitante d'aliments peut modifier l'absorption de la mélatonine.

Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60%.

La mélatonine est métabolisée au niveau hépatique par les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP2C19. Son principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine qui est inactive.

La demi-vie d'élimination de la mélatonine est de trois heures et demi à quatre heures. Son élimination quasi entièrement sous forme de métabolites est rénale.

Populations à risques :

Des précautions sont recommandées chez les sujets âgés et chez les insuffisants hépatiques (67).

D. Traitement de l'insomnie chez l'adulte : les recommandations actuelles

En premier lieu, lors de la prise en charge de l'insomnie, avant toute intervention thérapeutique, il est indispensable de s'assurer que toutes les règles d'hygiène et de diététiques sont respectées. Ces dernières ont déjà été rappelées aux pages 43 et 44.

L'usage des hypnotiques ne doit pas être banalisé car même s'ils s'avèrent efficaces pour améliorer le sommeil, ils n'ont aucun effet sur les causes de l'insomnie et leurs effets indésirables ne sont pas à négliger. D'où l'importance d'une évaluation clinique complète puis d'une éventuelle réévaluation en cas d'échec du traitement. Dans tous les cas, la mise en place de tels traitements doit se faire dans une stratégie à court terme et en évitant l'association avec d'autres médicaments sédatifs susceptibles de potentialiser les effets indésirables, sans pour autant améliorer l'efficacité de ces molécules (9).

Le choix de l'hypnotique doit être fonction :

- du type d'insomnie dont souffre le patient (latence d'endormissement accrue, réveils nocturnes, réveils matinaux précoces),
- du délai et de la durée d'action de la molécule,
- du risque d'interactions avec d'autres psychotropes,
- de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique).

Aucun traitement hypnotique ne doit être utilisé pour traiter une insomnie chronique.

Le patient doit être informé du risque de tolérance pharmacologique, de dépendance et des potentiels réactions de sevrage, des troubles de la mémoire et aussi du risque accru de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement pour ce qui est des benzodiazépines hypnotiques et des apparentés aux benzodiazépines (8).

II. L'étude « HYPNSOSIS », observation à l'échelle régionale de la consommation de médicaments à visée hypnotique

A. Présentation de l'étude

1. Justification de l'étude

Malgré les nombreuses recommandations ciblant les principales molécules hypnotiques que sont les benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés, leur surconsommation en France reste encore un problème majeur, aujourd'hui la France est un des pays leaders concernant la consommation de ces substances. En effet, un rapport de l'ANSM, datant de décembre 2013, indique qu'en 2012, 4,2 millions de français avaient déjà consommé au moins une fois une benzodiazépine hypnotique. De plus, 22% des consommateurs de benzodiazépines en consomment deux simultanément. 90% des prescriptions de benzodiazépines émanent de prescripteurs libéraux, et 90% d'entre eux sont des généralistes (3). Les principaux effets indésirables de ces molécules sont bien connus : un risque majoré de sédation et donc une augmentation potentielle du risque de chutes (encore plus élevé chez la personne âgée), d'accident de la circulation, des effets sur la mémoire à court terme voire une augmentation du risque de démence et une implication certaine dans la survenue de troubles mnésiques après une consommation au long cours (8). Tous ces effets étant encore accentués lorsqu'il existe un risque d'accumulation des molécules en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, en cas d'associations concomitantes d'autres benzodiazépines ou d'autres molécules dépressives du système nerveux central. La population des plus de 65 ans est donc particulièrement exposée à tous ces risques, d'autant plus que la demi-vie de la molécule est importante. Un des autres enjeux majeurs est le problème lié aux mésusages, aux abus et aux problèmes de dépendances, que peuvent entraîner ces molécules. En effet, on constate souvent une utilisation chronique de ces produits alors même que la législation française limite à quatre semaines leur durée de prescription. D'après l'ANSM, en 2013, chez les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, la durée annuelle moyenne d'utilisation de ces molécules est de 3,9 mois. Ce chiffre est encore plus élevé chez les plus de 65 ans. De même, 17% des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques n'interrompent jamais leur traitement (délai entre deux prescriptions inférieur à 64 jours) (3). Ainsi, face à ces risques, un des enjeux de santé publique majeur est la mise en place progressive de mesures visant à faire diminuer la

consommation des hypnotiques. Par ailleurs, il s'agit d'éviter les renouvellements routiniers de prescription de médicaments hypnotiques. Le pharmacien d'officine doit jouer un rôle primordial, que ce soit dans le conseil au patient à l'occasion des premières plaintes d'insomnie lors de la première délivrance de médicaments hypnotiques, ou bien dans l'évaluation de la globalité des traitements du patient pour détecter d'éventuelles associations dangereuses (notamment ceux délivrables sans ordonnance). De plus, depuis le premier décembre 2015, les deux principaux hypnotiques du marché français, la zopiclone et le zolpidem, sont dorénavant passés du statut de vignettes blanches à celui de vignettes orange, ce qui est à l'origine d'un déremboursement de ces médicaments pour les patients dont le contrat mutuel ne prend pas en charge ces dernières. Le pharmacien doit également jouer un rôle déclaratif lorsqu'il suspecte une consommation abusive, une dépendance (68) ; cela fait partie des missions obligatoires de tout professionnel de santé. Ces notifications de dépendances doivent être faites à l'aide de la fiche ANSM que l'on trouve sur le site et envoyées au CEIP-A (Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances-addictovigilances) du territoire de l'officine. Depuis maintenant dix ans, le CEIP-A de Nantes travaille en partenariat avec la faculté de pharmacie de Nantes et d'Angers, afin de sensibiliser les étudiants de sixième année, option officine, au problème de la dépendance médicamenteuse dans le cadre de l'exercice officinal. Le problème de la consommation des hypnotiques étant d'actualité, une étude intitulée « HYPNOSIS » a été réalisée. Notre travail représente une étude ancillaire à partir des résultats d'« HYPNOSIS ».

2. Objectifs de l'étude « HYPNOSIS »

a) Objectifs principaux

L'étude a pour objectif principal d'évaluer les substances médicamenteuses (allopathie, phytothérapie, homéopathie, aromathérapie,...) ou pas, licites (alcool par exemple) ou pas (cannabis par exemple), à visée hypnotique et de caractériser les consommations.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont la prévalence des consommations de médicaments ou substances illicites, et la prévalence des consommations problématiques de médicaments et substances.

c) Étude ancillaire

Nous nous proposons de faire une analyse pharmacologique de l'ensemble des médicaments pris par les patients recevant au moins un médicament à visée hypnotique afin d'identifier les situations d'optimisation des prescriptions.

3. Description du déroulement de l'étude

a) Coordinateurs de l'étude

L'étude est coordonnée par le CEIP-A de Nantes. Un comité de pilotage regroupe ainsi des pharmacologues, des méthodologistes et des attachés de recherche clinique.

b) Mise en place de l'étude

Design de l'étude « HYPNOSIS » :

- anonyme.
- multicentrique.
- observationnelle.
- descriptive.
- transversale.

(1) Formation des étudiants de sixième année

L'équipe du CEIP-A de Nantes intervenant auprès des étudiants de sixième année de la faculté de pharmacie de Nantes, à la demande de la faculté, a, dans le cadre du travail de formation, missionné les étudiants (ainsi que leurs homologues de sixième année de la

faculté de pharmacie d'Angers) pour recueillir les données. Les étudiants de sixième année nantais et angevins ont, dans le cadre de leur matinée de formation, été formés à la problématique de l'étude, à sa mise en place et aux questionnaires (ad-hoc et fiche de l'ANSM : voir en annexes). C'est donc durant leur stage de fin d'études que les étudiants ont eu à remplir le questionnaire patient.

Je faisais partie de cette cohorte d'étudiants et j'ai été particulièrement intéressé par ce travail. C'est à cette occasion que l'étude ancillaire que j'ai menée m'a été proposée.

(2) Recueil des données et conduite des évaluations

Chaque pharmacie accueillant un étudiant de sixième année a donc participé à l'étude. Chaque étudiant a interrogé, au hasard, des patients se présentant à l'officine, que ce soit pour un conseil ou avec une ordonnance, dès lors qu'il répondait aux critères d'inclusion de l'étude (personne majeure, parlant français et souhaitant y participer). Dans un premier temps, l'étudiant devait s'assurer de bien présenter l'étude à la personne. Ensuite, il devait lui expliquer que les données recueillies pourraient être utilisées à des fins de recherche clinique. Enfin, il devait veiller à ce que l'interrogatoire se fasse dans des conditions de confidentialité, avec une discrétion suffisante pour le patient. La première partie du questionnaire fournissait des renseignements d'ordre socio-démographique (sexe, âge, situation professionnelle,...). Venait ensuite la question principale (voir fiche ad-hoc) à savoir « **prenez-vous quelque chose pour dormir ?** ». Si la réponse à cette question était « non », l'interrogatoire s'arrêtait là. Si la réponse était « oui » et qu'après précision des produits utilisés, il n'y avait ni médicaments, ni substances illicites, l'interrogatoire s'arrêtait là également. En revanche, si une de ces deux cases était cochée, le questionnaire se poursuivait afin de remplir la fiche officielle de l'ANSM. Une fois que l'étudiant avait atteint le seuil minimal de cinq fiches ANSM remplies, les résultats étaient renvoyés au CEIP-A.

(3) Traitement des données

Une base codée permettant de saisir de manière objective tous les questionnaires renvoyés et répondant aux critères d'inclusion a été créée. Cela incluant une base pour remplir les données concernant les patients et une base concernant les données se

rapportant aux médicaments et substances. La saisie des données a été réalisée au CEIP ainsi que les analyses statistiques.

B. Description générale des résultats de l'étude « HYPNOSIS »

Les résultats de l'étude « HYPNOSIS » font l'objet d'une autre thèse, et ne seront pas détaillés ici. Seule une rapide synthèse est présentée.

1. La population étudiée

a) Données socio-démographiques concernant les patients

Six cent quarante-sept patients ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge est de 57,98 ans (18-96) et la médiane est de 60 ans.

Quatre cent soixante-dix-neuf de ces patients sont des femmes soit un sex ratio de 74%. 62% (soit 401 sur les 647) des patients interrogés vivent en couple comme nous le montre le graphique ci-dessous :

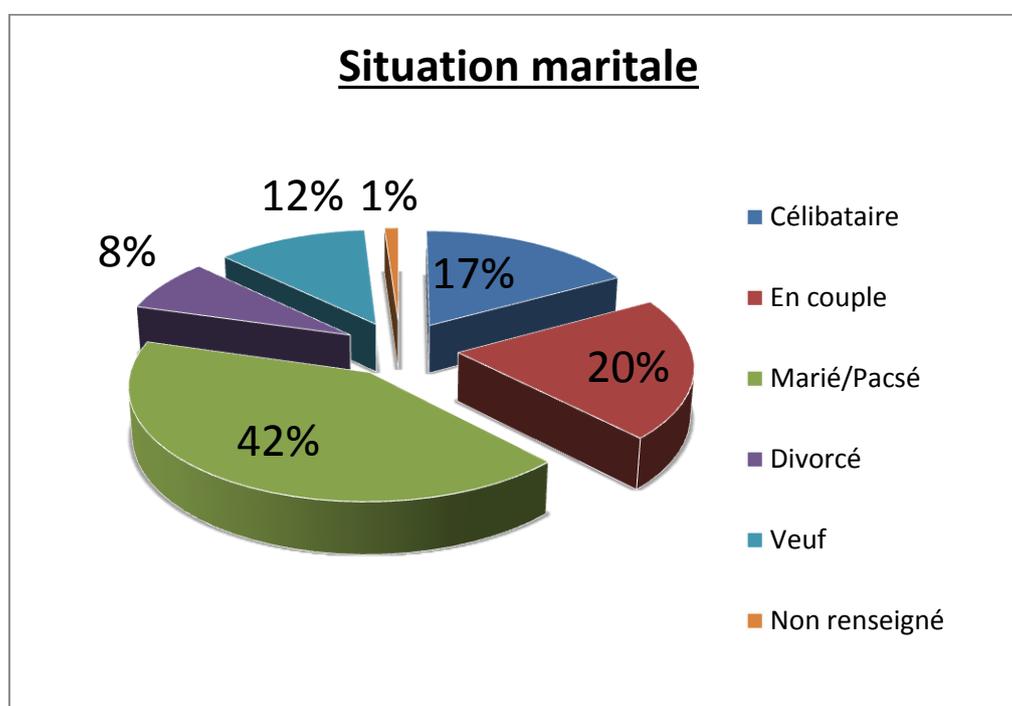


Figure 31 : Graphique représentant la situation maritale des patients interrogés.

Au niveau de la situation professionnelle, deux grands groupes prédominent, il s'agit de celui des retraités (49% soit 316 patients) et des salariés (33% soit 213 patients). Le graphique qui suit nous indique la répartition des groupes professionnels obtenus :

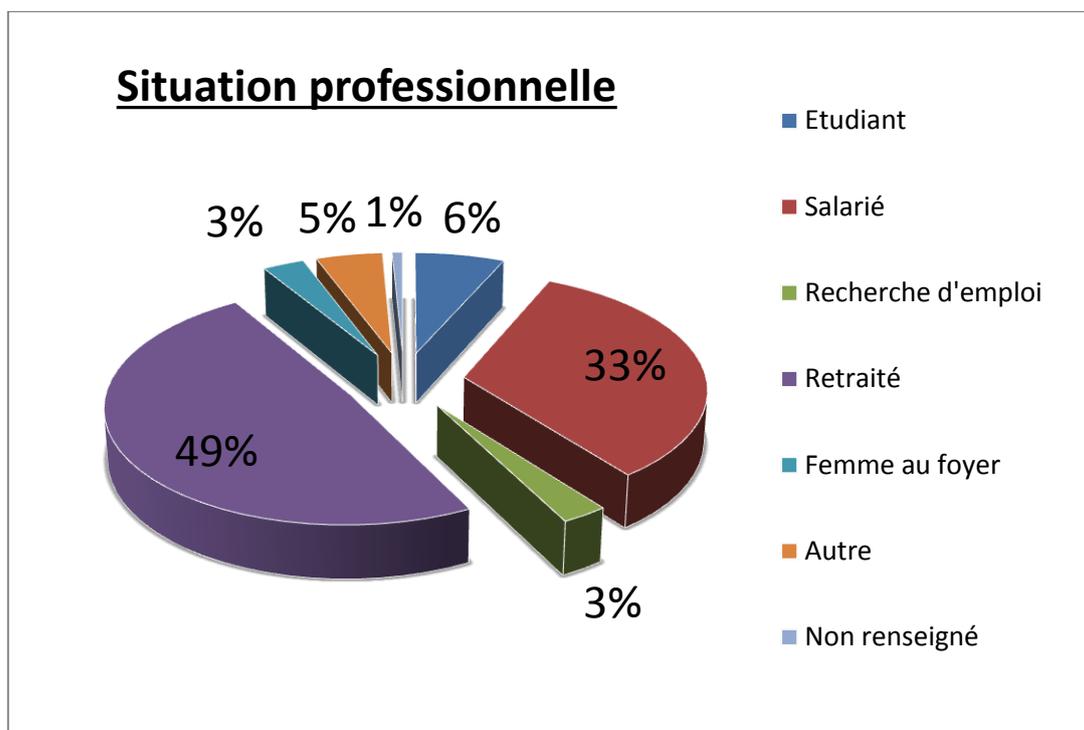


Figure 32 : Graphique représentant la situation professionnelle des patients interrogés.

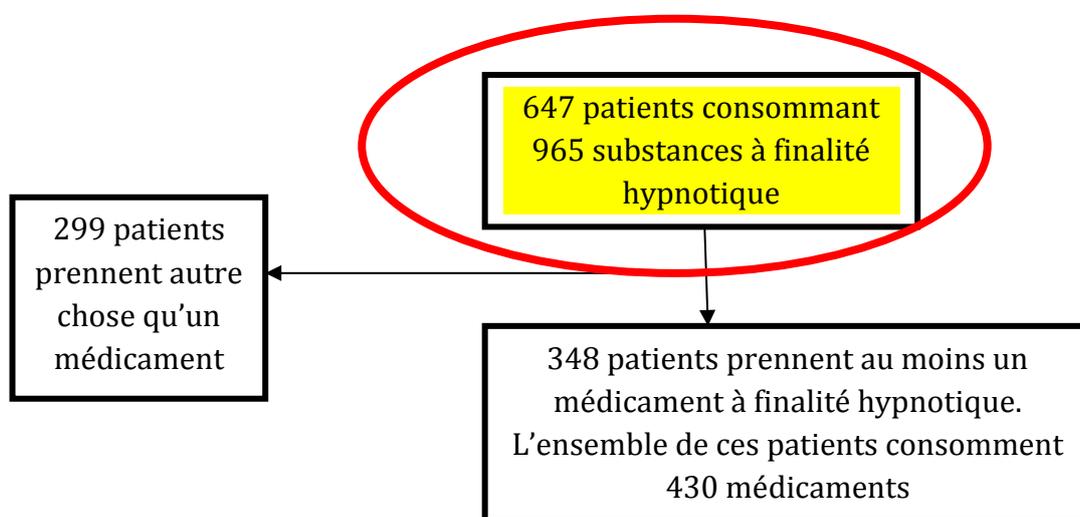
Parmi les 647 patients interrogés, 13% d'entre eux, soit 85 personnes, ont mentionné avoir eu des antécédents d'abus/ dépendance majoritairement à l'alcool et au tabac.

b) Données socio-démographiques concernant la pharmacie

63% (soit 409 sur 647) des pharmacies participant à l'étude sont issues d'une zone urbaine et 35% (soit 224 sur 647) d'entre elles sont en zone rurale.

2. Évaluation de la consommation des substances à visée hypnotique

L'organigramme ci-dessous représente les proportions de patients consommant des substances à visée hypnotique :



Le groupe des 647 patients correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'étude ayant répondu « oui » à la question initiale du questionnaire : « Prenez vous quelque chose pour dormir ? ».

Le cadre du niveau inférieur correspond aux 348 patients qui prennent au moins un médicament à visée hypnotique. Dans la mesure où l'étude ancillaire retranscrit littéralement les propos des patients interrogés, il est possible qu'il puisse être retrouvé, parmi ces 430 médicaments utilisés à visée hypnotique, des molécules qui ne sont pas de vrais hypnotiques. Par médicament à finalité hypnotique, on parlera de benzodiazépines hypnotiques, leurs apparentés, les antiH1 hypnotiques mais également des antidépresseurs, des anxiolytiques ou encore des antipsychotiques (etc...). Nous avons retranscrit les perceptions des patients.

L'étude ancillaire ne s'intéressant qu'aux médicaments pris à finalité hypnotique ou aux médicaments associés, il n'y aura pas d'analyse sur les consommations des 299 patients ne prenant aucun médicament à finalité hypnotique.

Six cent quarante-sept patients interrogés ont mentionné prendre quelque chose pour dormir. Le graphique ci-dessous montre quelle proportion de patients consomme les différentes substances, médicamenteuses ou pas, à finalité hypnotique. On constate que 348 patients consomment au moins un médicament à finalité hypnotique soit 53,8% des patients interrogés.

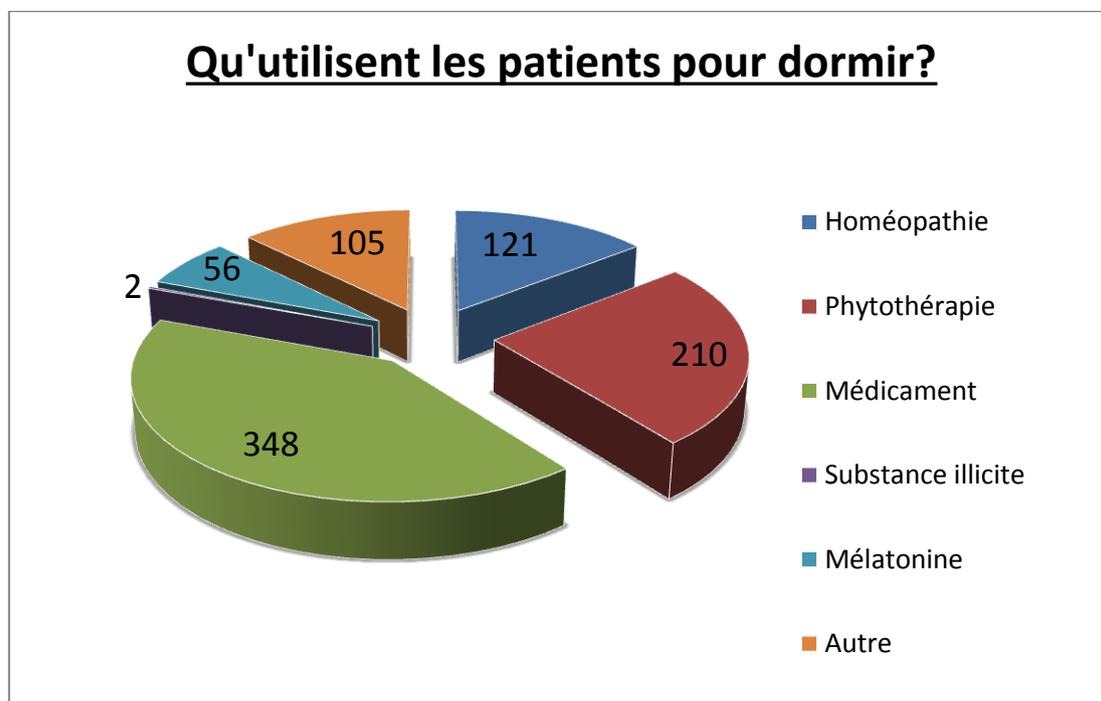


Figure 33 : Graphique représentant le nombre de patients consommant chaque substance.

Les stratégies à finalité hypnotique mentionnées par l'ensemble de ces 647 patients sont au nombre de 850 (ex : « s'endormir plus vite », « se réveiller plus tard », « allonger la durée du sommeil » ou encore « réduire l'anxiété »).

Ces 647 patients consomment 965 substances à finalité hypnotique, parmi lesquelles on comptabilise 430 médicaments. La part des médicaments, pris à visée hypnotique, représente 44,6% (430 sur 965) du total des substances prises à visée hypnotique.

C. Matériel et méthode de l'étude ancillaire

1. Les patients concernés

Les patients que l'on va inclure dans cette étude sont les patients de l'étude « HYPNOSIS » qui reçoivent **au moins un médicament à finalité hypnotique**.

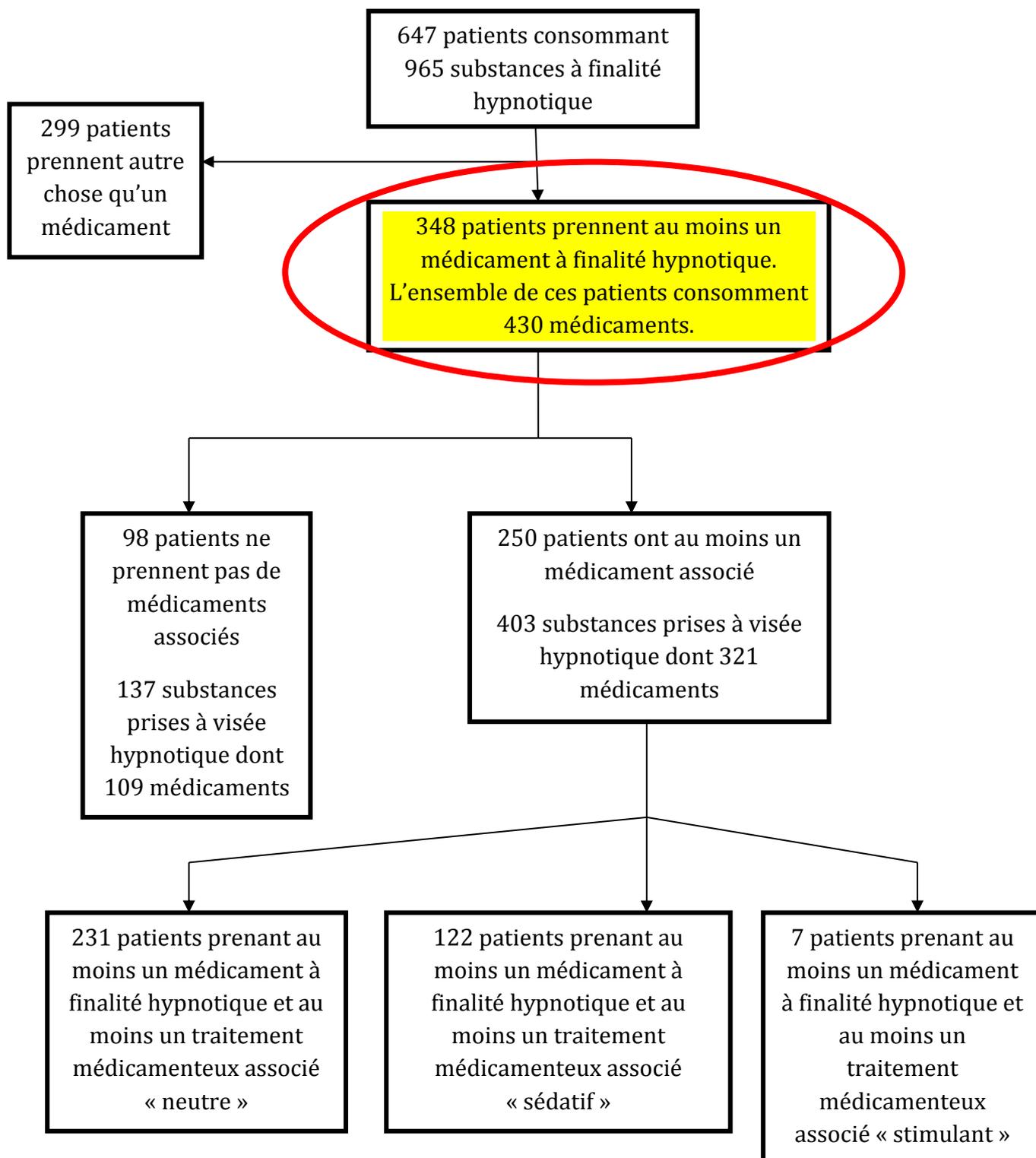
2. Objectif de l'étude ancillaire

Cette étude a pour principal objectif de réaliser une analyse pharmacologique de l'ensemble des médicaments reçus par ces patients. En effet, lors du recueil, l'investigateur renseignait l'ensemble des médicaments pris par le patient au moment de l'inclusion (traitement chronique ou non). Ces traitements associés pouvaient avoir des propriétés pharmacologiques leur conférant des effets « sédatifs », « stimulants » ou pas, ils étaient alors dit « neutres ».

D. Sélection des dossiers patients pour lesquels il y a des traitements médicamenteux associés : résultats de l'étude ancillaire

1. Flowchart de l'étude

L'organigramme ci-dessous nous indique l'avancée de l'analyse dans l'étude :



2. Étude des médicaments reçus à finalité hypnotique chez les 348 patients de l'étude ancillaire

a) Étude molécule par molécule

Les 348 patients reçoivent un total de 430 médicaments à visée hypnotique qui sont répartis de la manière suivante :

- 305 hypnotiques parmi lesquels on dénombre 250 « benzodiazépines hypnotiques ou apparentés » et 55 « antiH1 hypnotiques »,
- 97 anxiolytiques parmi lesquels on dénombre 89 « benzodiazépines anxiolytiques » et huit « antiH1 anxiolytiques ».
- Les 28 autres molécules appartiennent pour neuf d'entre elles aux antidépresseurs, neuf autres sont des antipsychotiques, six autres sont des antitussifs et on comptabilise également un antalgique de palier I, une benzodiazépine myorelaxante (tétrazépam) et enfin deux vitamine D.

Le graphique ci-dessous permet de résumer quelles sont les différentes classes médicamenteuses consommées à visée hypnotique chez les 348 patients de notre étude :

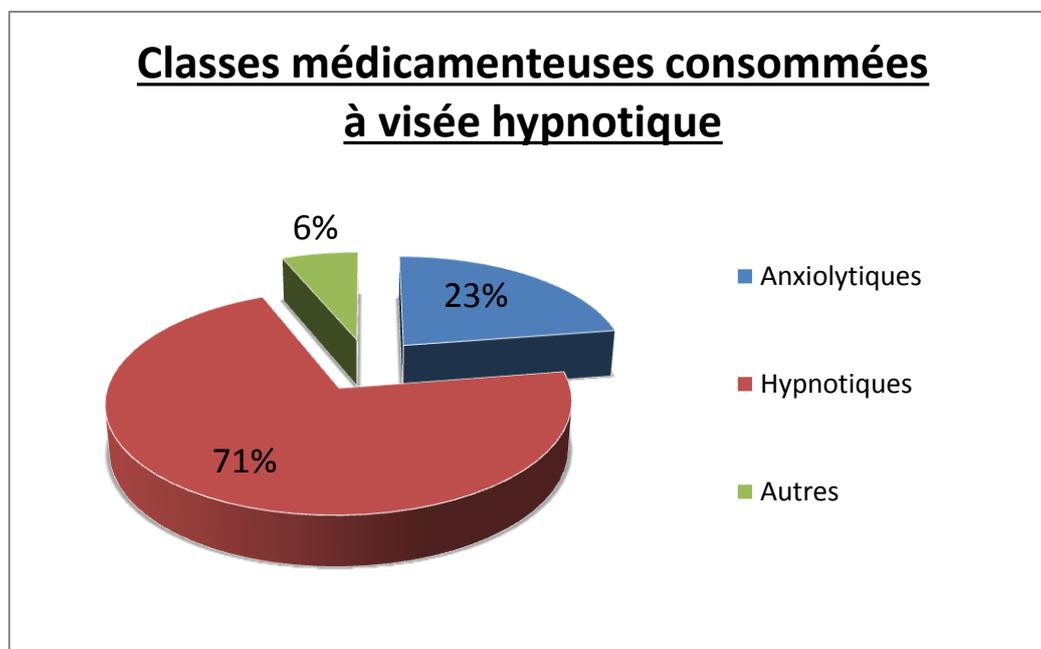


Figure 34 : Graphique représentant les classes de médicaments utilisées à finalité hypnotique chez les 348 patients consommant au moins un médicament dans cet objectif.

b) Etude des associations de médicaments à finalité hypnotique avec les « benzodiazépines hypnotiques et/ou apparentés »

Dans la mesure où, d'une part, d'après les premiers résultats constatés juste au-dessus, le groupe des « benzodiazépines hypnotiques et apparentés » représente 250 molécules sur les 430 médicaments utilisés à visée hypnotique, soit 58,1% du total des médicaments et que d'autre part, il y a davantage de médicaments pris à visée hypnotique que de patients recevant un médicament à finalité hypnotique (ce qui sous-entend que certains d'entre eux consomment plusieurs molécules dans cette unique finalité), nous avons voulu quantifier les associations de médicaments à visée hypnotique impliquant au moins une « benzodiazépine hypnotique ou apparenté » avec chacune des classes médicamenteuses suivantes :

- « 1 » : « Benzodiazépine hypnotique et/ou apparenté ».
- « 2 » : « AntiH1 hypnotique ».
- « 3 » : « Benzodiazépine anxiolytique ».
- « 4 » : « AntiH1 anxiolytique ».
- « 5 » : « Antipsychotique » (en l'occurrence, il n'y a que des antipsychotiques typiques dans ce cas-là).

Le graphique qui suit illustre les chiffres que voici :

- Dans 37 cas (sur 250 soit 15%), il y a une association avec une « benzodiazépine anxiolytique » à visée hypnotique.
- L'association d'une « benzodiazépine hypnotique et/ou un apparenté » à un « antihistaminique de type 1 hypnotique » est retrouvée dans 12 cas.
- D'après les résultats de l'étude, on retrouve cinq fois l'association d'une « benzodiazépine hypnotique et/ou un apparenté » à une autre molécule de ce même groupe à visée hypnotique.

**Associations d'hypnotiques comprenant
au moins une "benzodiazépine
hypnotique et/ou un apparenté"**

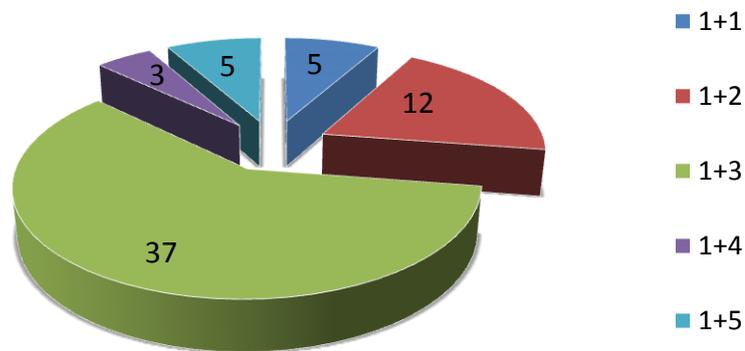
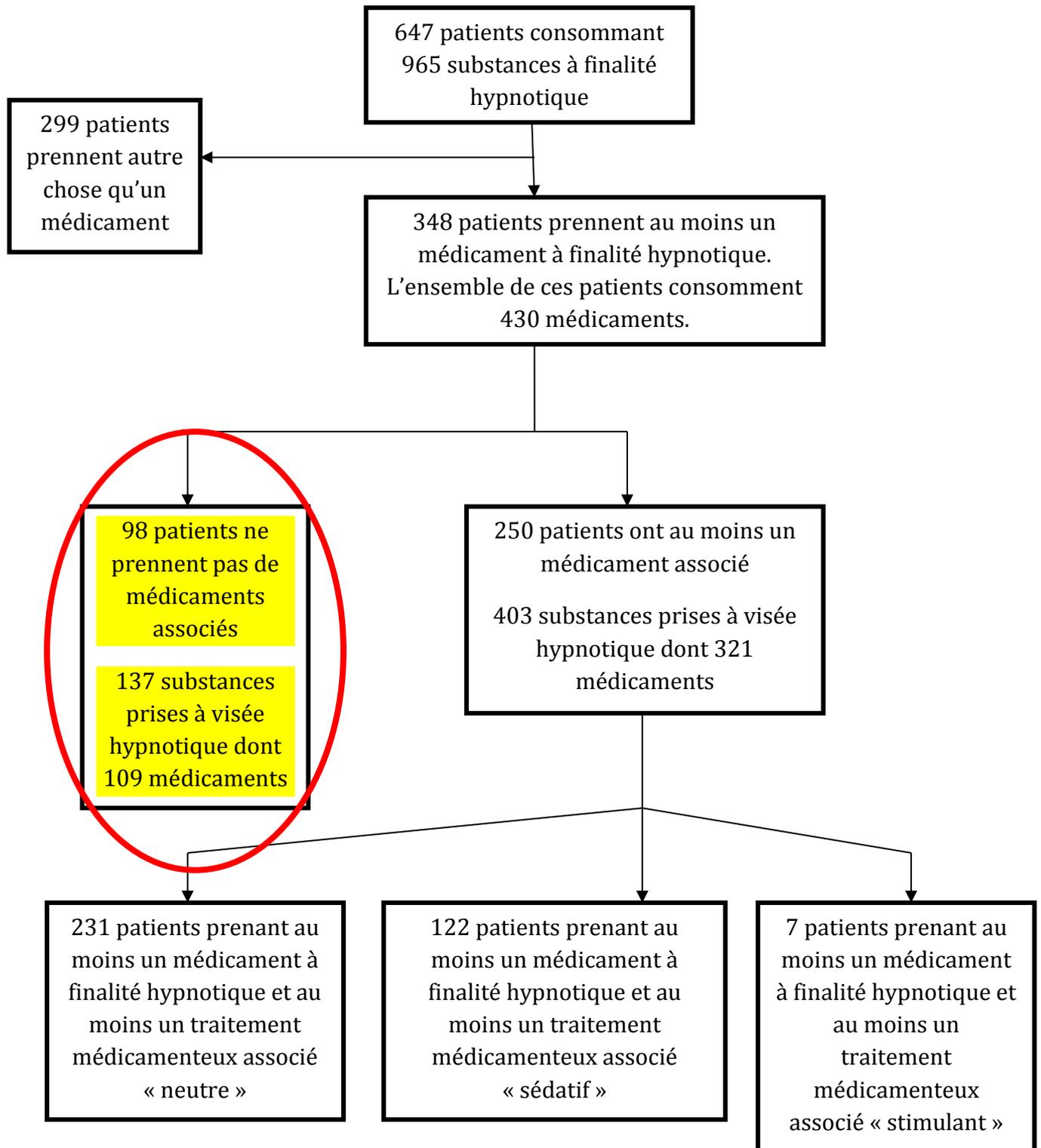


Figure 35 : Graphique quantifiant les différentes associations de médicaments à visée hypnotique.

3. Étude des patients recevant au moins un médicament à finalité hypnotique sans autre médicament associé

Les patients ayant au moins un médicament pris à visée hypnotique mais qui n'ont pas de médicaments associés, sont au nombre de 98. Ces 98 patients correspondent à un total de 137 substances prises à visée hypnotique. Parmi ces 137 substances prises à visée hypnotique, on retrouve une grande majorité de médicaments (109 molécules) parmi lesquels 101 (soit 92,7%) sont des hypnotiques ou des anxiolytiques. Le reste des médicaments pris à visée hypnotique par les patients n'ayant pas de traitement associé, est soit des antidépresseurs, soit des antitussifs, soit une benzodiazépine myorelaxante ou encore de la vitamine D. Pour ces patients, la part des médicaments (par rapport aux substances totales) est de 80% (109 sur les 137).

L'organigramme qui suit indique le groupe de patients étudiés dans cette partie :



Le graphique suivant nous montre dans quelles proportions sont utilisées les différentes classes de substances à visée hypnotique chez ces 98 patients n'ayant pas de traitement associé :

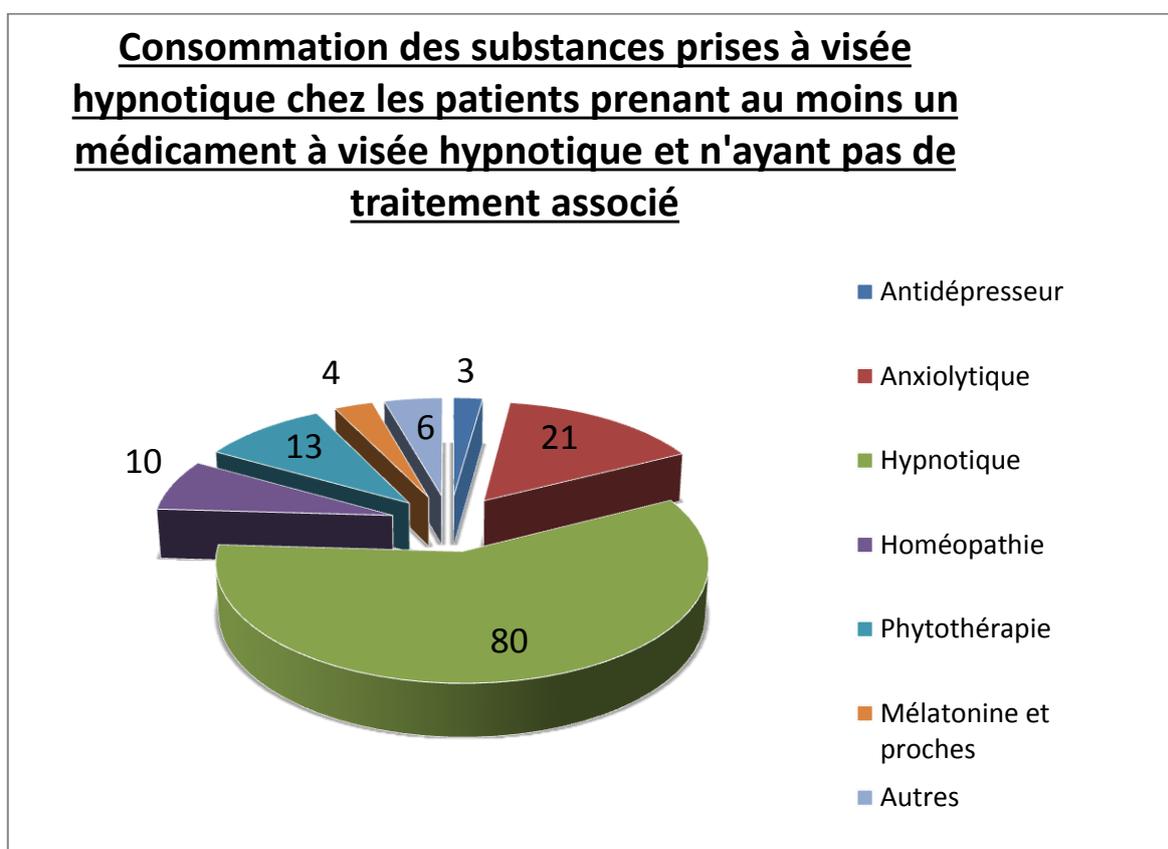


Figure 36 : Graphique représentant le nombre de substances à visée hypnotique, classées par grands groupes, consommées chez les patients n'ayant pas de traitement associé.

Chez ces patients, 6% (soit 7 patients) utilisent leurs médicaments à des doses supérieures aux RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

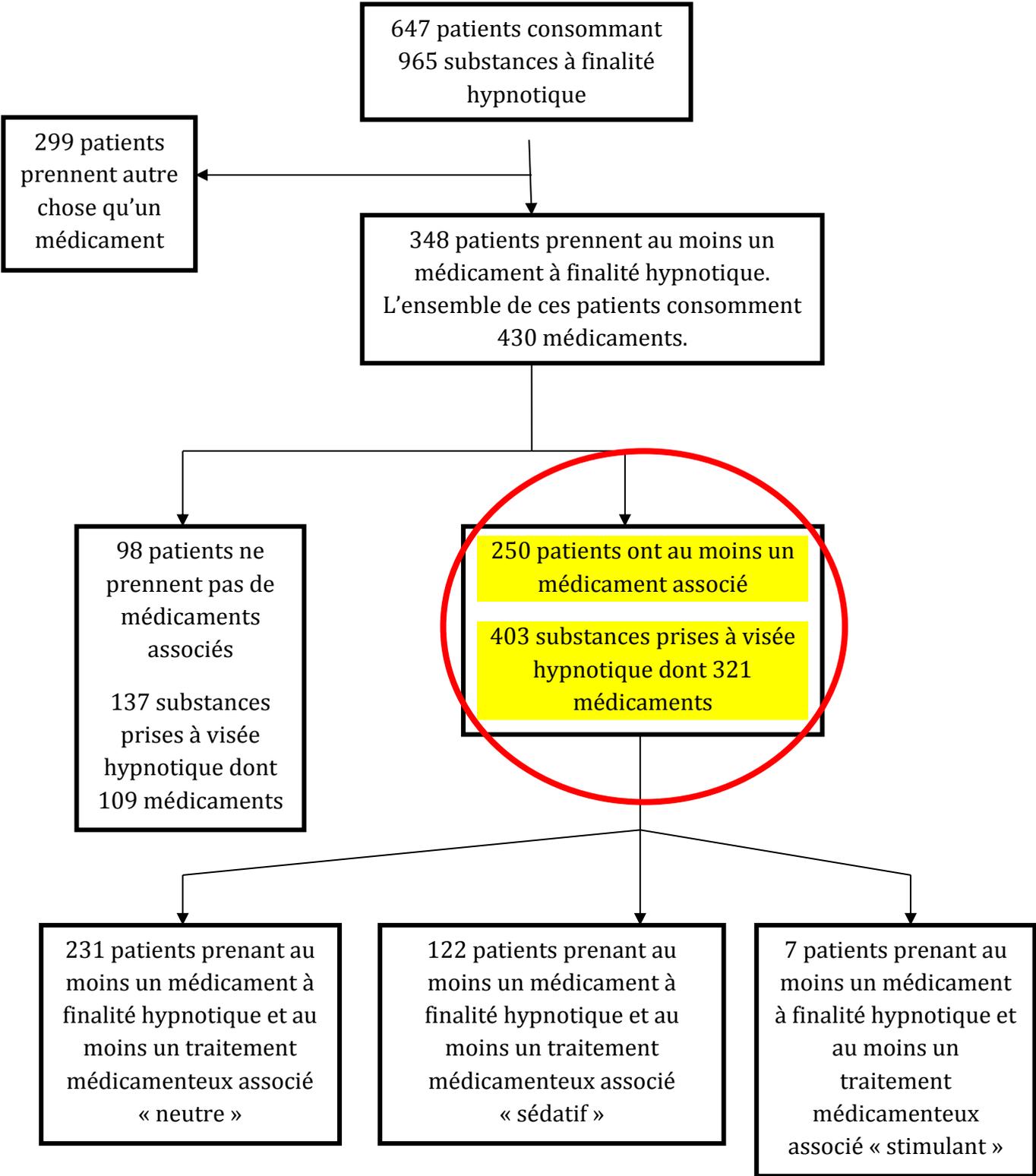
De plus, sur les 109 médicaments pris à visée hypnotique (lorsque ceux-ci ne sont associés à aucun autre traitement), dans 77% (soit 84 fois) des cas, la durée de prise est supérieure à un an.

4. Étude des patients ayant au moins un médicament à finalité hypnotique associé à au moins un autre traitement médicamenteux

a) Stratégies à finalité hypnotique

Ce groupe rassemble 250 patients rapportant une consommation de 403 substances prises à visée hypnotique, dont 321 d'entre elles sont des médicaments, ce qui nous donne une part de 80%. Ce taux est similaire à celui trouvé chez les patients consommant au moins un médicament à finalité hypnotique mais n'ayant pas de traitement associé.

L'organigramme qui suit positionne le reste de l'étude qui s'intéressera à ces 250 patients consommant au moins un médicament à finalité hypnotique et ayant au moins un médicament associé :



Le graphique ci-dessous présente les différentes classes de substances à visée hypnotique chez ces 250 patients ayant au moins un traitement associé :

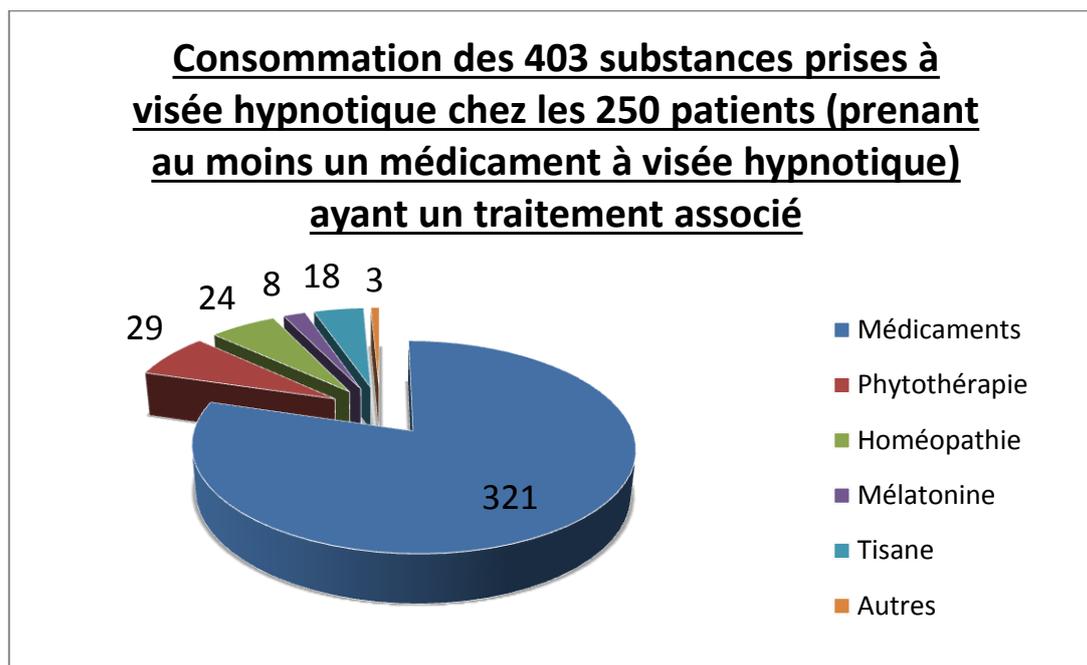


Figure 37 : Graphique représentant la consommation des différentes substances utilisées à visée hypnotique chez les patients ayant au moins un traitement associé.

Parmi ces 321 médicaments, on retrouve par ordre d'importance d'un point de vue quantitatif :

- Les hypnotiques : 225 dont 199 « benzodiazépines hypnotiques et/ou apparentés » et 26 « antiH1 hypnotiques ».
- Les anxiolytiques : 76 dont 70 « benzodiazépines anxiolytiques » et 6 « antiH1 anxiolytiques ».
- Il y a neuf antipsychotiques, six antidépresseurs dont trois sont des « antidépresseurs autres », deux sont des « antidépresseurs tricycliques » et un appartient aux « IRSS ».
- Les cinq médicaments restants sont pour trois d'entre eux des « antitussifs », un autre correspond à la vitamine D et le dernier est un antalgique.

Nous avons classé l'ensemble des médicaments à visée hypnotique mentionnés par ces 250 patients en groupes distincts. On obtient ainsi 12 familles de molécules qui sont les suivantes :

- « 0 » : Apparentés aux benzodiazépines/ « Z drugs ».
- « 1 » : AntiH1.
- « 2 » : Benzodiazépines anxiolytiques.
- « 3 » : Benzodiazépines hypnotiques.
- « 4 » : Antidépresseurs tricycliques.
- « 5 » : IRSS (Inhibiteur de Recapture Spécifique de la sérotonine).
- « 6 » : Antidépresseurs autres.
- « 7 » : Antipsychotiques.
- « 8 » : Anticonvulsivants.
- « 9 » : Antitussifs.
- « 10 » : Antalgiques de palier I.
- « 11 » : vitamine D.

b) Traitement associé ayant une influence sur le sommeil : étude pharmacologique des autres médicaments

Nous avons classé (d'après les propriétés pharmacodynamiques mentionnées dans le RCP) chacune des molécules utilisées comme traitement associé dans trois groupes distincts qui sont :

- Molécules aux propriétés sédatives (voir annexe 4).
- Molécules considérées comme neutres (c'est-à-dire sans effet sur le sommeil) (voir annexe 5).
- Molécules aux propriétés stimulantes.

Parmi les 250 patients prenant au moins un médicament à visée hypnotique et ayant donc au moins un médicament associé, 231 ont au moins un médicament associé avec des propriétés considérées comme « neutres » correspondant à 996 médicaments associés et à 375 substances prises à visée hypnotique.

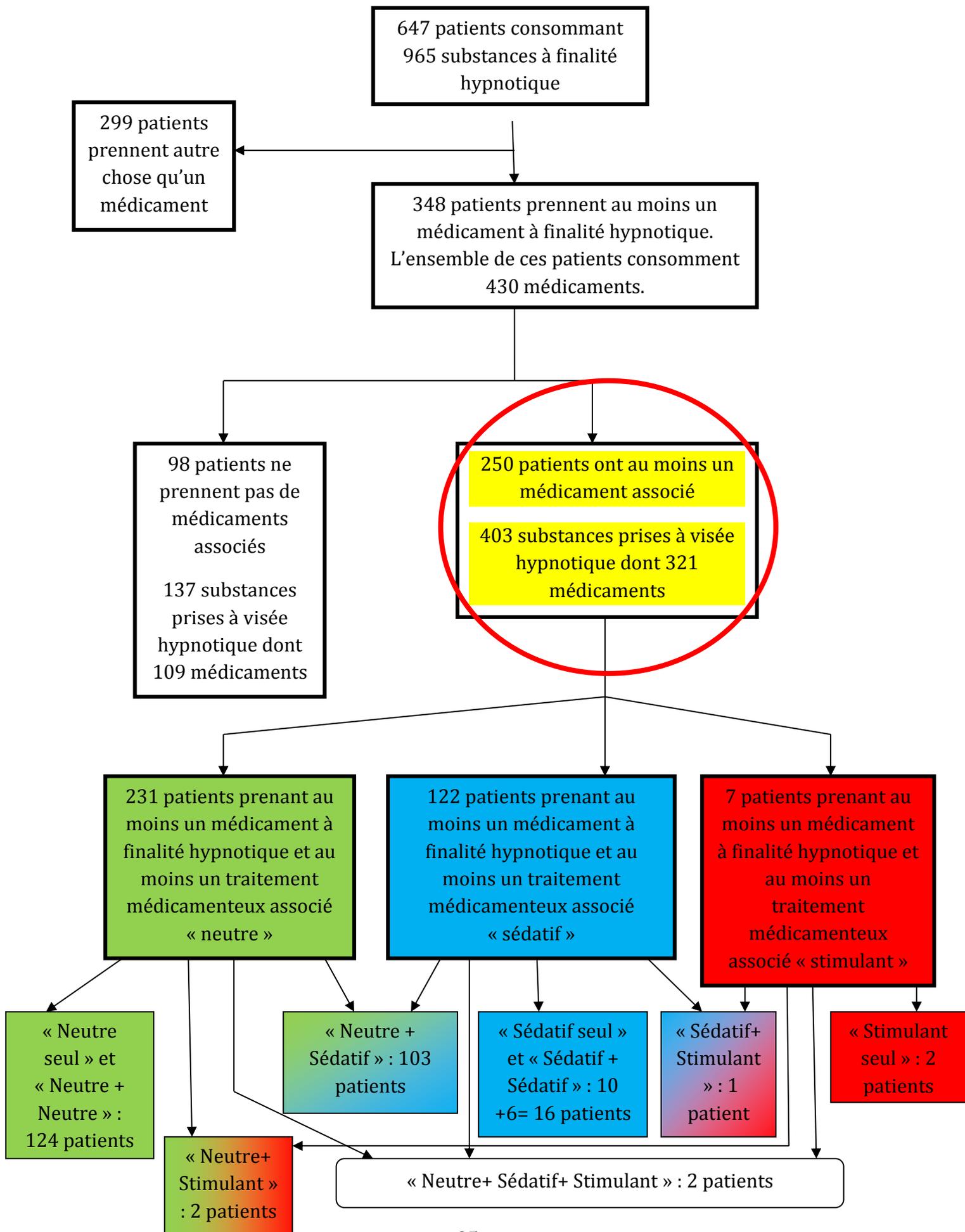
122 patients reçoivent à la fois un médicament à visée hypnotique et au moins un médicament sédatif associé ; cela correspondant à 554 médicaments associés et 199 substances prises à visée hypnotique.

Le dernier groupe de patients concernés par notre analyse est celui des patients consommant au moins un médicament hypnotique associé à au moins un médicament avec des propriétés « stimulantes ». Ce groupe de sept patients correspondant à 28 médicaments associés et 11 substances consommées à visée hypnotique.

Pour les patients concernés :

- Trois patients, sur les sept consommant au moins un médicament à visée hypnotique associé à au moins un médicament avec des propriétés stimulantes, consomment au moins un médicament avec des propriétés sédatives en traitement associé.
- De plus, quatre patients, sur les sept consommant au moins un médicament à visée hypnotique associé à au moins un médicament avec des propriétés stimulantes, consomment au moins un médicament considéré comme « neutre » d'un point de vue pharmacodynamique.
- Deux patients sur les sept combinent à la fois médicament neutre, médicament sédatif et médicament stimulant en association.
- Cent cinq patients sur les 122 consommant au moins un médicament à visée hypnotique associé à au moins un médicament avec des propriétés sédatives, consomment au moins un médicament considéré comme « neutre » d'un point de vue pharmacodynamique.
- Deux patients parmi ces 105, consomment en plus un médicament associé « stimulant ».
- Dix patients consomment uniquement un médicament associé sédatif et deux consomment uniquement un médicament associé stimulant, sans avoir aucun autre médicament associé.

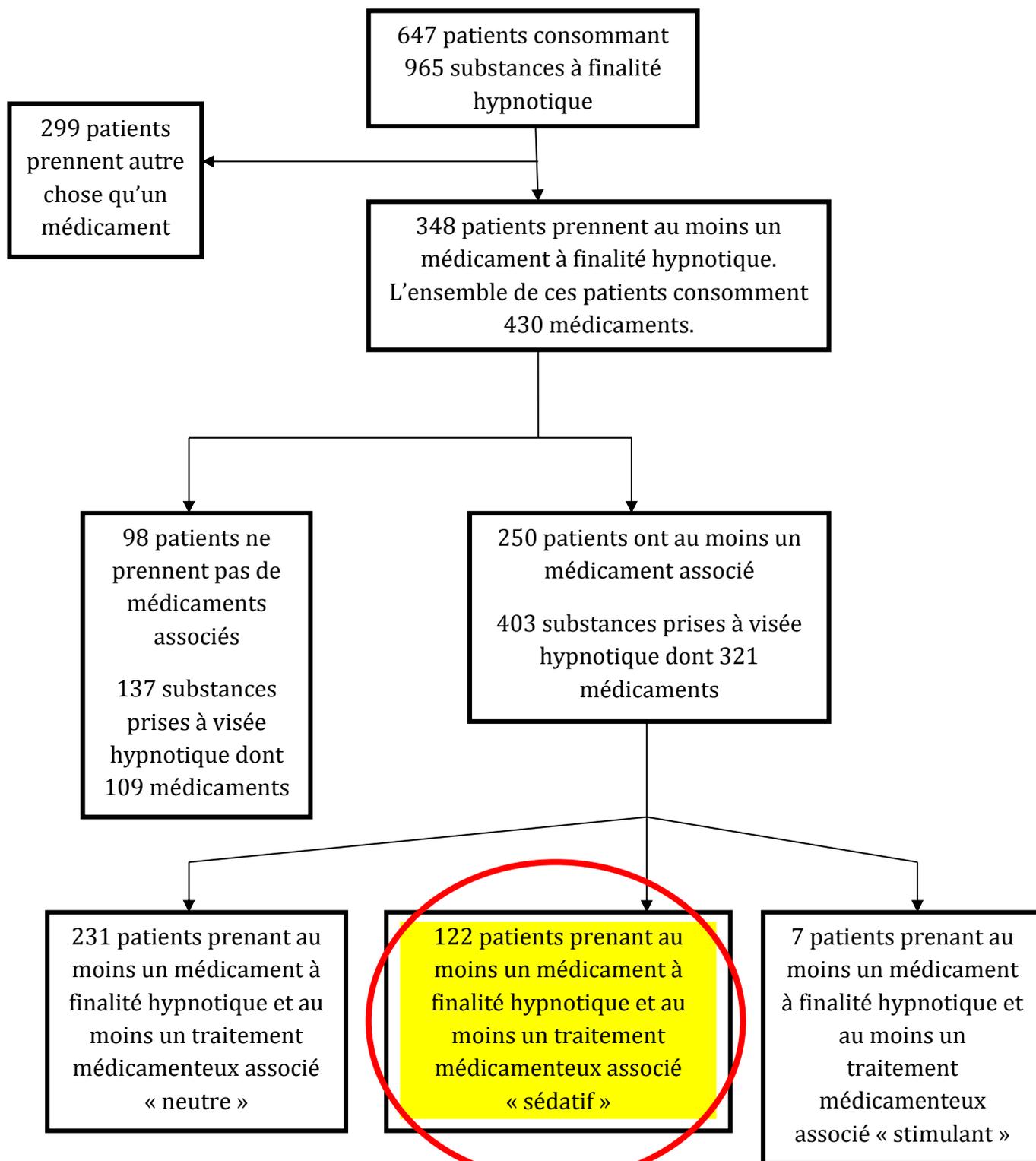
Le flowchart suivant met en évidence, parmi ces 250 patients, la répartition de ces derniers, en fonction des propriétés pharmacodynamiques des médicaments associés (à leur traitement médicamenteux à finalité hypnotique) qu'ils consomment :



c) Étude des médicaments associés pouvant avoir une action sédatif

(1) Flowchart de l'étude

L'organigramme suivant indique sur quelle étape va porter l'analyse de cette partie :



(2) Classification des médicaments associés sédatifs

De la même manière qu'on a pu classer les médicaments utilisés à finalité hypnotique, nous avons classé l'ensemble des molécules aux propriétés sédatives utilisées en association en 19 groupes distincts selon leurs indications :

- « 0 » : AntiH1.
- « 1 » : Benzodiazépine anxiolytique.
- « 2 » : Antipsychotique.
- « 3 » : Antidépresseur tricyclique.
- « 4 » : Antidépresseurs autres.
- « 5 » : Thymorégulateur.
- « 6 » : Antiépileptiques.
- « 7 » : Antihypertenseurs centraux.
- « 8 » : Agonistes mélatoninergiques.
- « 9 » : Antimigraineux.
- « 10 » : Traitement de substitution aux opiacés.
- « 11 » : Antalgiques opioïdes.
- « 12 » : Myorelaxant.
- « 13 » : Antalgique de palier II.
- « 14 » : Antispasmodiques anticholinergiques.
- « 15 » : Antispastiques.
- « 16 » : Antiarythmiques.
- « 17 » : Antiangoreux.
- « 18 » : Anticholinestérasiques.

(3) Étude des associations entre médicaments pris à visée hypnotique et médicaments associés sédatifs

Nous avons ensuite réalisé un tableau croisé entre les médicaments pris pour le sommeil et ceux qui sont sédatifs, mais non pris pour le sommeil. Le tableau suivant illustre le nombre d'associations entre les différentes classes de médicaments à visée hypnotique et ceux qui sont sédatifs mais non utilisés dans ce but.

Médicaments non pris pour le sommeil mais sédatifs	Médicaments pris pour le sommeil												Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Classes													
0	7	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	12
1	43	9	0	8	0	0	1	1	0	1	0	0	63
2	13	2	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	23
3	6	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	12
4	11	0	5	3	0	0	0	1	0	0	0	0	20
5	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6
6	11	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	14
7	5	1	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	12
8	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
10	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3
11	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
12	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
13	20	2	6	3	0	0	2	1	0	1	0	1	36
14	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6
17	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	133	20	32	28	0	0	3	9	1	2	0	1	229

Tableau 1 : Tableau représentant les associations entre les médicaments utilisés à visée hypnotique et ceux associés qui sont sédatifs.

Rappel légende :

Colonnes :

Médicaments pris à visée hypnotique :

- « 0 » : Apparentés aux benzodiazépines/ « Z drugs ».
- « 1 » : AntiH1.
- « 2 » : Benzodiazépines anxiolytiques.
- « 3 » : Benzodiazépines hypnotiques.
- « 4 » : Antidépresseurs tricycliques.
- « 5 » : IRSS (Inhibiteur de Recapture Spécifique de la sérotonine).
- « 6 » : Antidépresseurs autres.
- « 7 » : Antipsychotiques.
- « 8 » : Anticonvulsivants.
- « 9 » : Antitussifs.
- « 10 » : Antalgiques de palier I.
- « 11 » : vitamine D.

Lignes :

Médicaments sédatifs non pris pour le sommeil :

- « 0 » : AntiH1.
- « 1 » : Benzodiazépine anxiolytique.
- « 2 » : Antipsychotique.
- « 3 » : Antidépresseur tricyclique.
- « 4 » : Antidépresseurs autres.
- « 5 » : Thymorégulateur.
- « 6 » : Antiépileptiques.
- « 7 » : Antihypertenseurs centraux.
- « 8 » : Agonistes mélatoninergiques.
- « 9 » : Antimigraineux.
- « 10 » : Traitement de substitution aux opiacés.
- « 11 » : Antalgiques opioïdes.
- « 12 » : Myorelaxant.
- « 13 » : Antalgique de palier II.
- « 14 » : Antispasmodiques anticholinergiques.
- « 15 » : Antispastiques.
- « 16 » : Antiarythmiques.
- « 17 » : Antiangoreux.
- « 18 » : Anticholinestérasiques.

Description du tableau en fonction du médicament hypnotique reçu :

Sur les 229 associations sédatives, 213 (soit 93%) impliquent une des quatre familles suivantes :

- les apparentés aux benzodiazépines (n=133), **(total en bas de la colonne du tableau)**
- les antiH1 (n=20),
- les benzodiazépines anxiolytiques (n=32),
- les benzodiazépines hypnotiques (n=28).

(a) Les apparentés aux benzodiazépines

Sur les 133 (soit 58,1% du total) associations sédatives impliquant les apparentés aux benzodiazépines comme molécules à visée hypnotique, neuf familles de médicaments associés sur les 19 possibles représentent un total de 120 associations sédatives (sur les 133) avec ces apparentés aux benzodiazépines. Ces neuf familles retrouvées en association avec les « Z drugs » sont les suivantes :

- les antiH1 ;
- les benzodiazépines anxiolytiques ;
- les antipsychotiques ;
- les antidépresseurs tricycliques ;
- les antidépresseurs autres ;
- les thymorégulateurs ;
- les antiépileptiques ;
- les antihypertenseurs centraux ;
- les antalgiques de palier II.

Parmi ces familles médicamenteuses, deux représentent 63 associations sédatives sur les 133 (soit 47,9%) impliquant les apparentés aux benzodiazépines utilisés à visée hypnotique, il s'agit :

- des benzodiazépines anxiolytiques (n=43) ;
- des antalgiques de palier II (n=20).

Trois autres familles doivent être prises en considération bien qu'a priori, elles représentent moins d'associations sédatives que les deux autres. Il s'agit des antipsychotiques (n=13), des antidépresseurs tricycliques (n=11) et des

antiépileptiques (n=11) soit un total de 35 associations sédatives impliquant les «Z drugs».

(b) Les antiH1

Sur les 20 associations sédatives impliquant les antiH1 pris pour le sommeil, 13 (soit 65%) ne concernent que deux familles de médicaments associés à savoir :

- les benzodiazépines anxiolytiques (n=9) ;
- les antidépresseurs autres (n=4).

(c) Les benzodiazépines anxiolytiques

Sur les 32 associations sédatives impliquant les benzodiazépines anxiolytiques prises pour le sommeil, trois familles de médicaments associés aux propriétés sédatives en représentent 15 (46,9%) ; il s'agit :

- des antipsychotiques ;
- des antidépresseurs autres ;
- des antalgiques de palier II.

(d) Les benzodiazépines hypnotiques

Sur les 28 associations sédatives impliquant les benzodiazépines hypnotiques, 24 d'entre elles ne concernent que sept familles de médicaments associés sur les 19 possibles. Il s'agit :

- des antiH1 (n=3) ;
- des benzodiazépines anxiolytiques (n=8) ;
- des antipsychotiques (n=3) ;
- des antidépresseurs tricycliques (n=2) ;
- des antidépresseurs autres (n=3) ;
- des antihypertenseurs centraux (n=2) ;
- des antalgiques de palier II (n=3).

De plus, certaines classes de médicaments utilisés à visée hypnotique ne sont jamais retrouvées avec une autre famille de médicaments associés aux propriétés sédatives. C'est le cas de la famille :

- des antidépresseurs tricycliques ;
- des IRSS (Inhibiteur Spécifiques de Recapture de la sérotonine) ;
- des antalgiques de palier I.

Description du tableau en fonction des médicaments associés sédatifs reçus :

Huit familles sur les 19 représentent 192 associations sédatives sur les 229 au total soit 83,2%. Ces huit grandes familles sont les suivantes :

- les antiH1 (n=12) ;
- les benzodiazépines anxiolytiques (n=63) ;
- les antipsychotiques (n=23) ;
- les antidépresseurs tricycliques (n=12) ;
- les antidépresseurs autres (n=20) ;
- les antiépileptiques (n=14) ;
- les antihypertenseurs centraux (n=12) ;
- les antalgiques de palier II (n=36).

Analyse des associations sédatives :

On peut noter que de nombreuses associations, fortement déconseillées d'après les recommandations officielles, sont fréquemment retrouvées :

- Apparentés aux benzodiazépines + benzodiazépines anxiolytiques : n=43.
- AntiH1 + antidépresseur tricyclique ou antipsychotique* : n=4 et n=2.
- Benzodiazépines anxiolytiques entre elles : n=4.
- Benzodiazépine hypnotique + benzodiazépine anxiolytique : n=8.
- Antipsychotique + antipsychotique ou antihypertenseur central : n=1 et n=2.

**à noter que les antipsychotiques présentent bien souvent simultanément une action antagoniste sur les récepteurs H1, sur les récepteurs α 1 et sur les récepteurs M1 (muscariniques de type 1).*

(4) Étude des associations de médicaments à visée hypnotique avec au moins deux médicaments sédatifs associés

Cette partie s'intéresse aux patients recevant en plus d'un médicament à finalité hypnotique, deux médicaments aux propriétés sédatives.

Dans le cas présent, nous ne considérerons que les quatre familles de médicaments utilisées à visée hypnotique* que sont :

- les apparentés aux benzodiazépines ;
- les antiH1 ;
- les benzodiazépines anxiolytiques ;
- les benzodiazépines hypnotiques.

**Pour rappel, ces quatre familles sont impliquées dans 213 associations sédatives (sur 229).*

Pour ce qui concerne les médicaments sédatifs associés, nous ne considérerons que les huit familles de médicaments associés* que sont :

- les antiH1 ;
- les benzodiazépines anxiolytiques ;
- les antipsychotiques ;
- les antidépresseurs tricycliques ;
- les antidépresseurs autres ;
- les antiépileptiques ;
- les antihypertenseurs centraux ;
- les antalgiques de palier II.

**Pour rappel, ces huit familles sont impliquées dans 192 associations sédatives (sur 229).*

Le tableau 1 nous indique que 179 des 229 (soit 78%) associations sédatives sont concernées par l'association d'une molécule appartenant à l'une de ces quatre familles de médicaments à finalité hypnotique, avec une molécule appartenant à l'une de ces huit familles de médicaments associés.

Dans la mesure où l'approche qui suit vise à déterminer le nombre d'associations impliquant au moins deux médicaments sédatifs parmi ces huit familles médicamenteuses, il nous faut donc estimer toutes les associations envisageables.

Il y a 36 associations possibles, mais toutes ne figurent pas dans les éventuelles associations retrouvées avec l'une des quatre familles de médicaments hypnotiques. Vingt-quatre des trente-six associations sont retrouvées au moins une fois. Par souci de clarté, nous ne ferons figurer dans le tableau suivant, qui nous montre la répartition en nombre de ces « triples associations », que ces vingt-quatre associations.

Néanmoins, les douze associations de médicaments sédatifs (associés aux quatre familles de médicaments à visée hypnotique étudiées) qui ne sont donc jamais retrouvées dans le tableau à venir sont les suivantes :

- deux antiH1 entre eux ;
- un antiH1 + un antihypertenseur central ;
- un antiH1 + un antalgique de palier II ;
- un antipsychotique+ un antihypertenseur central ;
- deux antidépresseurs tricycliques entre eux ;
- un antidépresseur tricyclique + un antidépresseur autre ;
- un antidépresseur tricyclique + un antihypertenseur central ;
- un antidépresseur autre + un antihypertenseur central ;
- deux antiépileptiques entre eux ;
- deux antihypertenseurs centraux entre eux ;
- un antihypertenseur central + un antalgique de palier II ;
- deux antalgiques de palier II entre eux.

L'analyse précédente nous permet d'obtenir le tableau récapitulant les « triples associations » sédatives :

Associations sédatives non prises pour le sommeil	Médicaments pris pour le sommeil				Total
	Apparentés aux BZD	AntiH1	BZD anxiolytique	BZD hypnotique	
AntiH1+ BZD anxiolytique	4	2	/	3	9
AntiH1+ Antipsychotique	1	/	/	1	2
AntiH1+ ATD tricyclique	/	1	/	1	2
AntiH1+ ATD autre	1	/	/	2	3
AntiH1+ Antiépileptique	/	/	/	1	1
BZD anxiolytique+ BZD anxiolytique	3	1	/	1	5
BZD anxiolytique+ Antipsychotique	5	/	/	1	6
BZD anxiolytique+ ATD tricyclique	/	4	/	3	7
BZD anxiolytique+ ATD autre	4	/	/	2	6
BZD anxiolytique+ Antiépileptique	6	/	/	1	7
BZD anxiolytique+ Antihypertenseur central	/	/	/	1	1

BZD anxiolytique+ ATG de palier II	6	2	/	/	8
Antipsychotique+ Antipsychotique	1	1	/	/	2
Antipsychotique+ ATD tricyclique	1	/	/	/	1
Antipsychotique+ ATD autre	4	/	2	2	8
Antipsychotique+ Antiépileptique	/	/	/	1	1
Antipsychotique+ ATG de palier II	/	/	1	/	1
ATD tricyclique+ Antiépileptique	1	/	/	/	1
ATD tricyclique+ ATG de palier II	1	1	/	/	2
ATD autre+ ATD autre	/	/	/	1	1
ATD autre + Antiépileptique	/	/	/	2	2
ATD autre+ ATG de palier II	1	/	/	/	1
Antiépileptique+ Antihypertenseur central	1	/	/	1	2
Antiépileptique+ ATG de palier II	4	/	/	/	4
Total	44	12	3	24	83

Tableau 2 : Tableau des triples associations sédatives.

Description du tableau en fonction des médicaments à finalité hypnotiques reçus :

Les apparentés aux benzodiazépines sont les plus représentés avec 44 associations sur les 83 au total, soit une utilisation dans 53% des cas. Avec 116 associations sur les 179 doubles associations (soit 64,8%), leur implication était supérieure dans le cas des « doubles associations ».

A l'inverse, deux autres familles sont plus représentés dans les « associations triples » par rapport aux « associations doubles »; il s'agit en premier lieu de la famille des antiH1 qui sont impliquées dans 12 des 83 triples associations soit 14,5% d'entre elles (ce taux était de 19 pour 179 doubles associations soit 10,6%). En second lieu, les benzodiazépines hypnotiques qui sont passées à 28,9% (24 des 83 associations triples) alors qu'elles ne représentaient que 14% (25 des 179 doubles associations).

La part des benzodiazépines anxiolytiques représentées dans les associations sédatives a fortement diminué passant de 10,6% (19 des 179 doubles associations) à 3,6% (3 des 83 triples associations).

Description du tableau en fonction des médicaments associés sédatifs reçus :

Aucune association ne ressort vraiment du lot. On peut toutefois remarquer que sept des 24 associations médicamenteuses sont impliquées dans au moins 51 des 83 triples associations, soit tout de même 61% d'entre elles.

Ces associations sont les suivantes :

- AntiH1+ Benzodiazépine anxiolytique ;
- Benzodiazépine anxiolytique+ Antipsychotique ;
- Benzodiazépine anxiolytique+ Antidépresseur tricyclique ;
- Benzodiazépine anxiolytique+ Antidépresseur autre ;
- Benzodiazépine anxiolytique+ Antiépileptique ;
- Benzodiazépine anxiolytique+ Antalgique de palier II ;
- Antipsychotique+ Antidépresseur autre.

Les anxiolytiques de type « benzodiazépine » représentent 59% (49 sur 83) des triples associations.

La part des antidépresseurs (quelle que soit leur classe pharmacologique) sédatifs impliqués dans ces triples associations est de 41% (34 sur les 83).

Les antipsychotiques sont impliqués dans 25,3% (21 sur 83) de ces triples associations.

Les antalgiques de palier II sont impliqués dans 19,3% (16 sur 83) de ces triples associations.

Analyse des associations sédatives d'un point de vue réglementaire (RCP) :

Le tableau suivant montre la présence de nombreuses interactions médicamenteuses non recommandées d'après le RCP. Ces associations peuvent résulter soit de l'association entre deux familles de médicaments associés, soit de l'association d'une des deux familles de médicaments associés avec une famille de médicament à visée hypnotique ou encore de la combinaison de ces deux cas. Le code couleur précise le niveau de recommandation de l'association.

Associations médicamenteuses déconseillées :



Associations médicamenteuses possibles/non déconseillées :



L'observation principale du tableau ci-dessous est la suivante : 55 des 83 triples associations soit 66,3% d'entre elles sont considérées comme déconseillées.

Associations sédatives non prises pour le sommeil	Médicaments pris pour le sommeil				
	Apparentés aux Benzodiazépines	AntiH1	Benzodiazépines anxiolytiques	Benzodiazépines hypnotiques	Total
AntiH1+ BZD anxiolytique	4	2	/	3	9
AntiH1+ Antipsychotique	1	/	/	1	2
AntiH1+ ATD tricyclique	/	1	/	1	2
AntiH1+ ATD autre	1	/	/	2	3
AntiH1+ Antiépileptique	/	/	/	1	1
BZD anxiolytique+ BZD anxiolytique	3	1	/	1	5
BZD anxiolytique+ Antipsychotique	5	/	/	1	6
BZD anxiolytique+ ATD tricyclique	/	4	/	3	7
BZD anxiolytique+ ATD autre	4	/	/	2	6
BZD anxiolytique+ Antiépileptique	6	/	/	1	7
BZD anxiolytique+ Antihypertenseur central	/	/	/	1	1
BZD anxiolytique+ ATG de palier II	6	2	/	/	8

Antipsychotique+ Antipsychotique	1	1	/	/	2				
Antipsychotique+ ATD tricyclique	1	/	/	/	1				
Antipsychotique+ ATD autre	4	/	2	2	8				
Antipsychotique+ Antiépileptique	/	/	/	1	1				
Antipsychotique+ ATG de palier II	/	/	1	/	1				
ATD tricyclique+ Antiépileptique	1	/	/	/	1				
ATD tricyclique+ ATG de palier II	1	1	/	/	2				
ATD autre+ ATD autre	/	/	/	1	1				
ATD autre+ Antiépileptique	/	/	/	2	2				
ATD autre+ ATG de palier II	1	/	/	/	1				
Antiépileptique+ Antihypertenseur central	1	/	/	1	2				
Antiépileptique+ ATG de palier II	4	/	/	/	4				
Total	31	13	9	3	3	15	9	55	28

Tableau 3 : Tableaux des triples associations sédatives déconseillées.

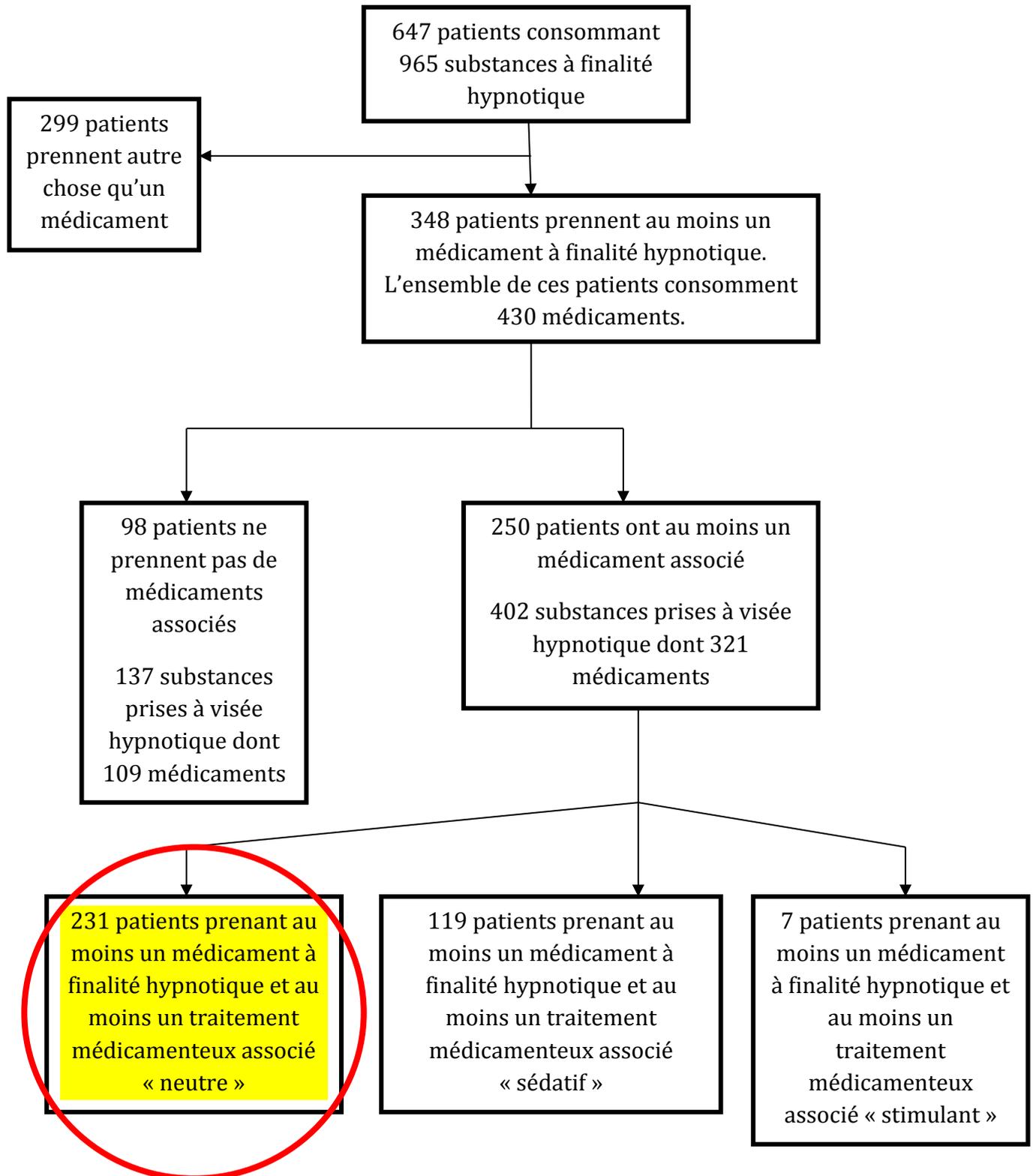
(5) Conclusion

Toutes ces observations amènent à envisager, pour les patients, un grand nombre de pistes éventuelles d'améliorations des stratégies thérapeutiques.

d) Étude des traitements associés considérés comme « neutres »

(1) Flowchart de l'étude

L'organigramme qui suit indique que la partie en question s'intéressera aux patients consommant au moins un médicament à finalité hypnotique, associé à au moins un médicament neutre.



(2) Classification des médicaments associés considérés
comme « neutres »

La classification des médicaments à visée hypnotique sera la même que dans la partie précédente.

Comme pour les médicaments reçus à finalité hypnotique et les médicaments associés sédatifs de la partie précédente, les médicaments « neutres » associés ont été classés en 20 groupes distincts :

- « 0 » : Médicaments inhalés.
- « 1 » : Inhibiteur de pompe à protons.
- « 2 » : Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.
- « 3 » : Inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- « 4 » : Statines (seules ou en association).
- « 5 » : Antiagrégant plaquettaire.
- « 6 » : β bloquant.
- « 7 » : Diurétique.
- « 8 » : Antagoniste calcique.
- « 9 » : Sartan.
- « 10 » : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- « 11 » : Association antihypertensive.
- « 12 » : Antalgique de palier I.
- « 13 » : vitamine D (ou dérivés) +/- calcium.
- « 14 » : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- « 15 » : Laxatifs.
- « 16 » : Hormones thyroïdiennes.
- « 17 » : Biguanides.
- « 18 » : Insulines.
- « 19 » : Autres*.

**parmi tous les sous groupes composant le grand groupe « autres », on retrouve :*

les antihistaminiques de deuxième génération (n=12), les sulfamides hypoglycémiantes (n=6), les agonistes de la LH-RH (n=3), les antiandrogènes non stéroïdiens (n=1), les antilithiasiques biliaires (n=1), les triptans (n=3), les pansements digestifs (n=7), les veinotoniques (n=6), les inhibiteurs de la 5 α réductase (n=2), les anticoagulants (injectables ou oraux : n = 9), les sels de potassium (n=9), les médicaments de la vessie instable (antispasmodiques anticholinergiques : n=4), les antiacides

(n=1), les corticoïdes topiques (n=2), les fibrates (n=8), les antiarthrosiques d'action lente (n=8), l'oestrogénothérapie substitutive (n=6), la progestérone et ses dérivés de synthèse (n=5), les antivertigineux (n=4), les lubrifiants oculaires (n=4), les glinides (n=4), les antispasmodiques musculotropes (n=9), les collyres antiglaucomateux (n=5), la vitamine A (n=1), les antiinfectieux intestinaux (n=1), les biphosphonates (seul ou en association à la vitamine D : n=6), les inhibiteurs de bouffées de chaleurs non oestrogéniques (n=2), les inhibiteurs de la DDP4 (n=2), les analogues du GLP-1 (n=3), l'homéopathie (n=4), les inhibiteurs de l'aromatase (n=1), les lavages oculaires (n=2), les α 1 bloquants utilisés en urologie (n=5), le magnésium associé à la vitamine B6 (n=1), les mucolytiques (n=1), les antioedémateux (n=1), les antigoutteux (n=4), les SERM (n=3), les antiseptiques (n=1), les antiparkinsoniens (n=3), les associations hypoglycémiantes (n=1), les antifongiques (n=1), les α 1 bloquants antihypertenseurs (n=3), l'estrogénothérapie associée à la progestérone (n=1), les thymorégulateurs (n=1), les immunosupresseurs (n=1), la vitamine B9 (n=3), les antiangoreux (n=5), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (n=3), la vitamine B12 (n=1), les anesthésiques locaux (n=2), les antirétroviraux (n=2), les anticonvulsivants (n=1), les antidiarrhéiques (n=2), les antinauséux (n=1), les correcteurs d'hyposialie (n=1), les collyres anti-allergiques (n=1), les produits de contraste (n=1), les antiherpétiques (n=1), les antibiotiques (n=1), les compléments vitaminiques (n=1), l'anticorps monoclonal anti IgE (n=1)

(3) Etude des associations entre les médicaments pris à finalité hypnotique et les médicaments associés considérés comme « neutres »

Le tableau suivant met en évidence les différentes associations retrouvées entre les médicaments consommés à finalité hypnotique et ceux associés considérés comme « neutres » :

Médicaments non pris		Médicaments pris pour le sommeil											
pour le sommeil													
« neutres »													
Classes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
0	27	6	5	3	1	/	/	1	/	/	/	/	43
1	33	2	15	5	/	/	1	1	/	2	/	1	60
2	31	3	15	8	/	/	1	5	/	/	1	/	64
3	21	5	4	2	/	/	/	1	/	1	/	/	34
4	36	6	19	11	1	/	/	3	/	1	/	/	77
5	33	4	13	4	1	/	1	2	1	/	/	1	60
6	34	4	21	9	1	/	/	/	/	/	/	/	69
7	17	3	5	2	1	/	/	3	/	/	/	/	31
8	21	3	4	5	/	/	/	/	/	/	1	1	35
9	19	4	6	6	/	/	/	/	/	/	1	/	36
10	17	2	3	0	/	/	/	/	1	1	/	1	25
11	25	1	9	5	/	1	/	3	/	/	/	/	44
12	32	4	20	8	/	/	1	1	/	1	/	/	67
13	21	4	17	2	/	/	/	2	/	2	/	1	49
14	16	2	8	1	/	/	/	/	/	1	/	/	28
15	12	1	9	2	/	/	/	1	/	1	/	/	26
16	20	5	9	4	/	1	/	/	/	1	/	/	40
17	9	2	3	4	/	/	1	1	/	1	/	/	21
18	10	0	4	1	2	/	/	/	/	/	/	/	17
19	120	21	72	26	3	2	1	12	/	2	2	1	262
Total	554	82	261	108	10	4	6	36	2	14	5	6	1088

Tableau 4 : Tableau des associations entre les médicaments reçus à finalité hypnotique et les médicaments associés considérés comme "neutres".

Voir rappel légende page suivante.

Rappel légende :

Colonnes :

Médicaments pris à visée hypnotique :

- « 0 » : Apparentés aux benzodiazépines/ « Z drugs ».
- « 1 » : AntiH1.
- « 2 » : Benzodiazépines anxiolytiques.
- « 3 » : Benzodiazépines hypnotiques.
- « 4 » : Antidépresseurs tricycliques.
- « 5 » : IRSS (Inhibiteur de Recapture Spécifique de la sérotonine).
- « 6 » : Antidépresseurs autres.
- « 7 » : Antipsychotiques.
- « 8 » : Anticonvulsivants.
- « 9 » : Antitussifs.
- « 10 » : Antalgiques de palier I.
- « 11 » : vitamine D.

Lignes :

Médicaments neutres non pris à finalité hypnotique :

- « 0 » : Médicaments inhalés.
- « 1 » : Inhibiteur de pompe à protons.
- « 2 » : Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.
- « 3 » : Inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- « 4 » : Statines (seules ou en association).
- « 5 » : Antiagrégant plaquettaire.
- « 6 » : β bloquant.
- « 7 » : Diurétique.
- « 8 » : Antagoniste calcique.
- « 9 » : Sartan.
- « 10 » : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- « 11 » : Association antihypertensive.
- « 12 » : Antalgique de palier I.
- « 13 » : vitamine D (ou dérivés) +/- calcium.
- « 14 » : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- « 15 » : Laxatifs.
- « 16 » : Hormones thyroïdiennes.
- « 17 » : Biguanides.
- « 18 » : Insulines.
- « 19 » : Autres*.

Description du tableau en fonction du médicament à finalité hypnotique reçu :

Quatre groupes de médicaments représentent la quasi-totalité des associations. Classés par ordre d'importance quantitative, ces groupes sont les suivants :

- les apparentés aux Benzodiazépines (n=554) ;
- les Benzodiazépines anxiolytiques (n=261) ;
- les Benzodiazépines hypnotiques (n=108) ;
- les anti-H1 (n=82).

L'ensemble de ces quatre groupes représentent 1006 associations sur les 1088 au total soit 92,4% du total. A noter qu'un cinquième groupe, celui des antipsychotiques est impliqué dans 36 associations.

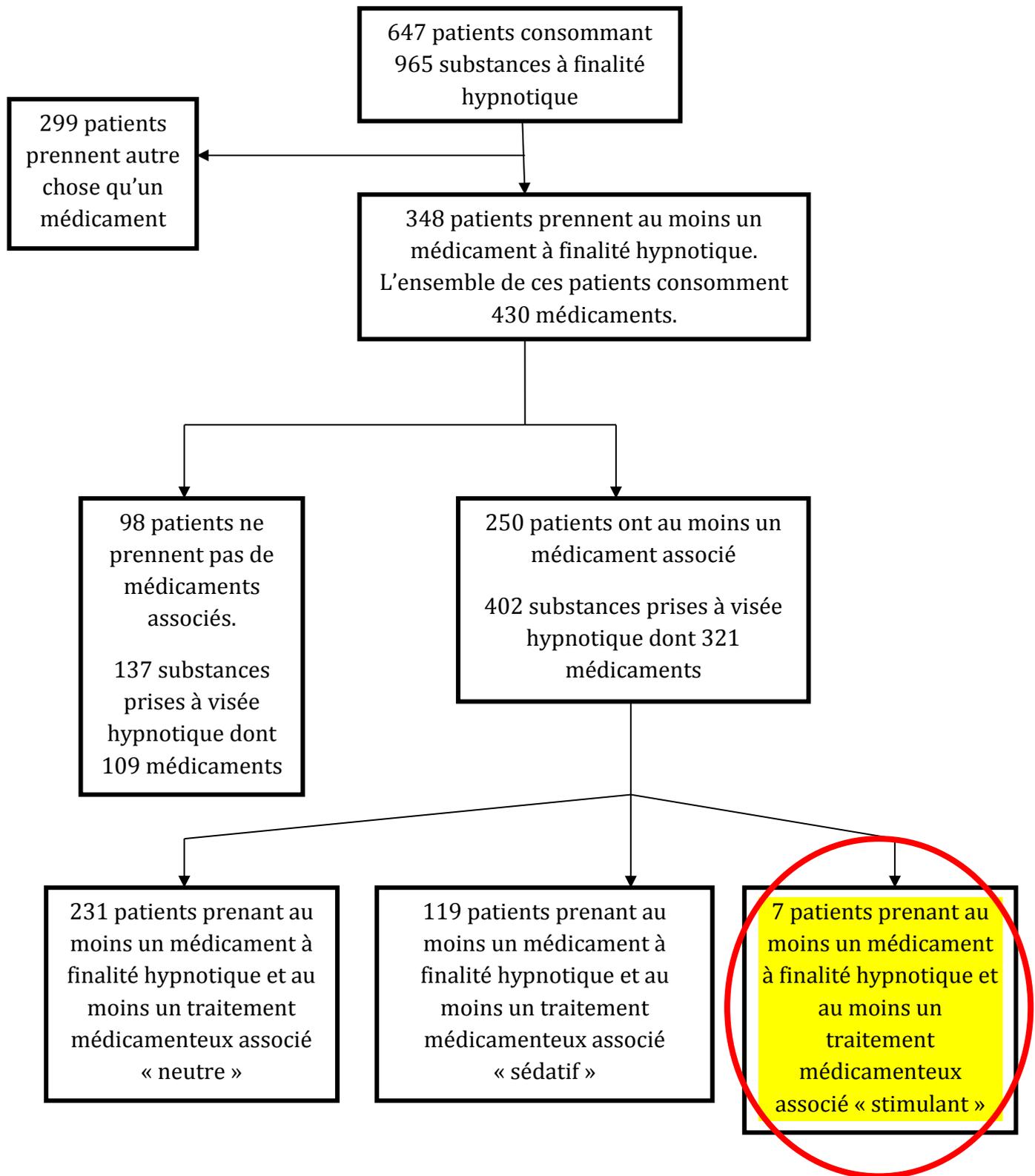
Description du tableau en fonction du médicament associé neutre reçu :

En observant l'ensemble des groupes de médicaments associés « neutres » impliqués dans ces associations, aucun groupe ne ressort plus que les autres. Le groupe 19 est impliqué dans 262 associations (soit 24%), mais ce groupe se décompose en 63 sous-groupes. Néanmoins, comme on le verra par la suite dans la partie analyse, un certain nombre d'entre eux pourra être extrait afin d'envisager de potentielles améliorations.

(4) Conclusion

De nombreuses pistes d'amélioration sont envisageables en étudiant ces associations ; elles seront approfondies dans la partie III.

(1) Flowchart de l'étude



(2) Étude des associations entre les médicaments à visée hypnotique et les médicaments stimulants associés

Ce groupe ne rassemble que sept patients. Il ne sera pas réalisé de tableau montrant les associations entre médicaments à visée hypnotique et les médicaments associés stimulants pour ce groupe.

(a) Médicaments associés stimulants

En décrivant ces sept patients individuellement, les médicaments associés stimulants retrouvés sont les suivants :

- Cinq sont des corticoïdes. Parmi eux, la prednisone (deux fois), la bétaméthasone (deux fois) et enfin l'hydrocortisone.
- Un antalgique de palier I à savoir une association (paracétamol + caféine) (10) (36).
- La tianeptine STABLON® qui est un antidépresseur au profil particulier (40) (69) (70).

(b) Associations des stimulants avec les médicaments à finalité hypnotique

Dans la mesure où l'on a sept substances associées stimulantes, pour sept patients différents, et que pour ces sept patients, on comptabilise 11 substances à visée hypnotique, il n'y aura donc que **11** associations d'un médicament à visée hypnotique avec un médicament stimulant.

Le reste de cette partie s'effectuera patient par patient. Les associations entre médicaments à visée hypnotique et médicaments associés stimulants observées sont les suivantes :

- « Apparenté aux benzodiazépines » + « Corticoïde » : n=2.
- « Benzodiazépine anxiolytique » + « Antidépresseur » : n=1.
- « Benzodiazépine anxiolytique » + « Corticoïde » : n=1.
- « Benzodiazépine anxiolytique » + « paracétamol caféiné » : n=1.
- « AntiH1 anxiolytique » + « Corticoïde » : n=2.
- « AntiH1 hypnotique » + « Corticoïde » : n=1.

- « Antitussif type antiH1 » + « Corticoïde » : n=1.
- « Benzodiazépine hypnotique » + « paracétamol caféiné » : n=1.
- « Antipsychotique » + « paracétamol caféiné » : n=1.

Une analyse plus approfondie, à la fois des associations entre « médicaments à finalité hypnotique » et « médicaments associés stimulants », mais aussi des « dossiers patients » à partir de la base pour les sept patients concernés, ainsi que des éventuelles pistes d'amélioration pour ces derniers, à partir des médicaments associés à ces stimulants (mais non pris à visée hypnotique) sera réalisée dans la partie III.

Afin de faciliter le travail d'analyse de la partie à suivre, quelques médicaments qui accompagnent le stimulant chez ces patients ont été ciblés.

*(c) Associations entre médicaments associés
comprenant au moins un stimulant*

Pour un des patients, un immunosuppresseur a été retrouvé en association à son corticoïde.

Pour un autre patient, le corticoïde est accompagné de dispositifs à visée respiratoire.

Trois patients sur les cinq, consommant un corticoïde, consomment également un médicament associé sédatif.

Quatre des cinq patients consommant un corticoïde, prennent aussi au moins un médicament associé « neutre ».

Un des cinq patients consommant un corticoïde, ne reçoit aucun autre médicament que son traitement à finalité hypnotique et le corticoïde en question.

III. Discussion générale

A. Interprétation des résultats obtenus, analyse de l'aspect pharmacologique

1. Données d'ordre général

a) Le sex ratio

La part de femmes, ayant participé à cette étude, bien plus importante que celle des hommes (trois patients sur quatre sont des femmes), peut s'expliquer d'une part, par le fait que les femmes vont davantage à la pharmacie et d'autre part, qu'elles sont plus sujettes à souffrir de troubles du sommeil (accompagnés ou pas de troubles mentaux associés). Par conséquent, elles consomment plus de molécules à visée hypnotique. Le rapport de l'ANSM, de décembre 2013, stipulait par exemple que 64,2% des consommateurs de benzodiazépines en France étaient des femmes (3).

b) La situation professionnelle

L'analyse des résultats met en évidence une part très importante de retraités. En effet, un patient sur deux quasiment, ayant répondu au questionnaire, appartient à ce groupe. En lien avec cette donnée, la moyenne d'âge des patients ayant participé à l'étude est de 57,98 ans.

Ceci confirme un problème bien connu, concernant la consommation des médicaments psychotropes (notamment ceux pris pour le sommeil) en France, en particulier chez les personnes d'un âge avancé. Ce même rapport indiquait que la moyenne d'âge des consommateurs de benzodiazépines était de 56 ans et que 18% des femmes de plus de 65 ans consommaient des benzodiazépines hypnotiques (3).

2. Analyse des résultats de l'étude ancillaire

a) *Analyse des médicaments pris à finalité hypnotique*

L'étude met en évidence 348 patients (sur les 647) qui consomment 430 médicaments à visée hypnotique soit 1,25 médicament à finalité hypnotique par patient.

Trois cent cinq de ces molécules (soit 71%) sont de vrais hypnotiques ayant une AMM pour cette indication. Ce qui signifie que les 29% de médicaments restants sont perçus par les patients à visée hypnotique bien qu'ils ne soient pas de vrais hypnotiques. Pour autant, cette étude ne considère que l'avis du patient ; c'est donc ainsi que l'on observe 115 (soit 27%) médicaments psychotropes autres (qui ne sont pas de vrais hypnotiques) mais qui sont considérés comme « à finalité hypnotique » par ces patients. Parmi eux, on retrouve 97 anxiolytiques, neuf antidépresseurs et neuf antipsychotiques. L'étude des associations de médicaments à finalité hypnotique, comprenant au moins une molécule appartenant au groupe « benzodiazépine hypnotique ou apparenté », a mis en évidence plusieurs éléments :

- Toutes ces associations potentialisent l'effet dépressur du système nerveux central de la molécule du groupe « benzodiazépine hypnotique ou apparenté » et sont donc à surveiller.
- De plus, 42 associations impliquent deux molécules appartenant au groupe « benzodiazépine hypnotique ou apparenté » ou une molécule du groupe « benzodiazépine hypnotique ou apparenté » et une « benzodiazépine anxiolytique ». Ces associations sont déconseillées.

En ciblant les patients clés de notre étude, à savoir 250 parmi ces 348, qui rapportent consommer au moins un médicament à visée hypnotique associé à au moins un autre médicament, l'étude des consommations des médicaments à visée hypnotique nous indique, à l'instar des 348 patients précédents, un ratio « médicament pris à finalité hypnotique/patient » de l'ordre de 1,28 (soit 321 molécules pour 250 patients). La part de vrais hypnotiques, parmi ces 321 médicaments, est encore une fois très similaire puisqu'elle est de 70% (225 sur les 321).

L'analyse des résultats, chez les patients consommant au moins un médicament à visée hypnotique mais qui n'ont pas de traitement associé, met surtout en exergue un problème de consommation de ces molécules. Dans plus de trois cas sur quatre, la prise

du médicament à finalité hypnotique remonte à plus d'un an alors même que ces traitements sont réservés (et n'ont d'ailleurs d'AMM) qu'à des cas d'insomnies occasionnelles.

b) Analyse des médicaments associés

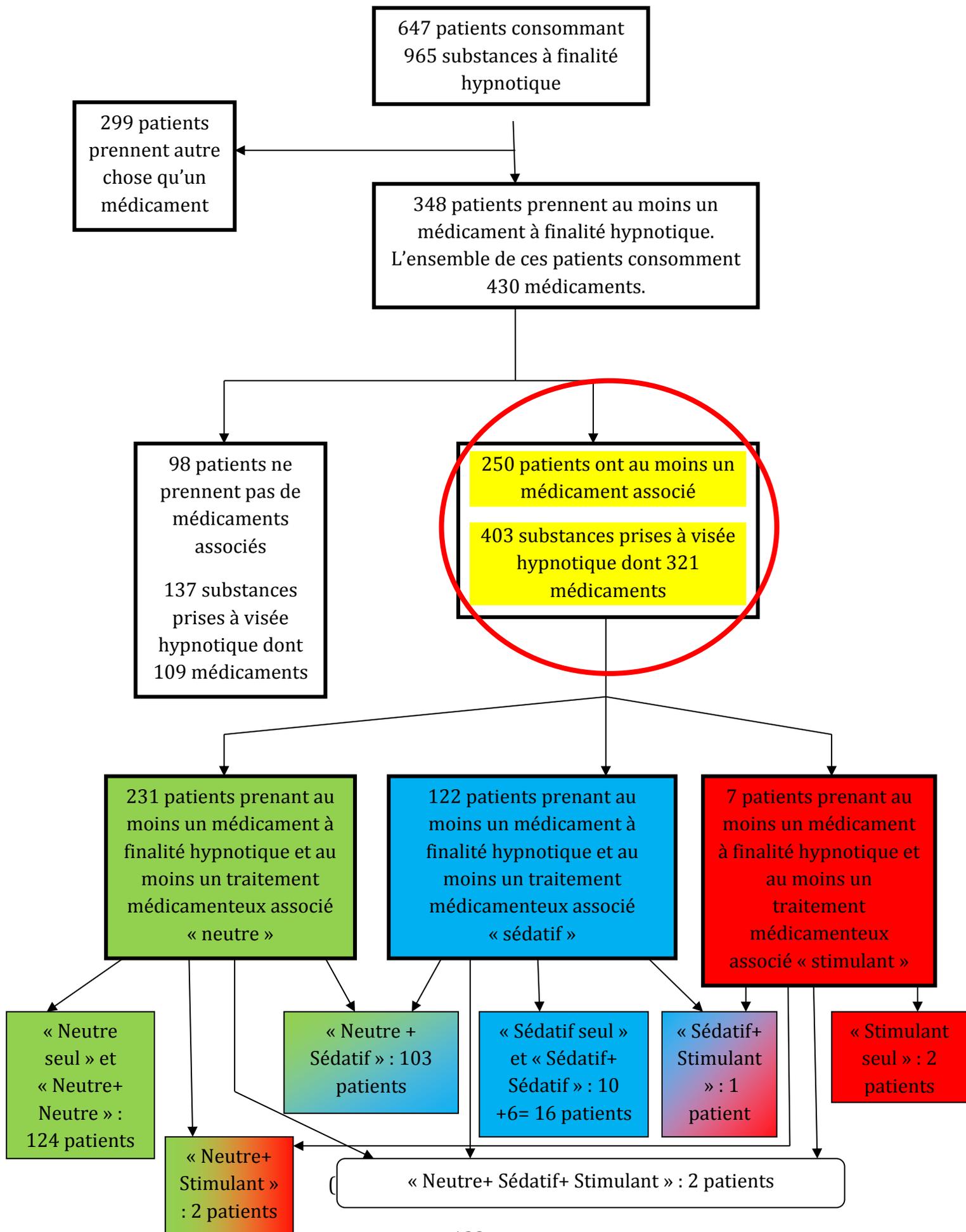
Afin de tenter d'optimiser les ordonnances des patients, prenant au moins un médicament hypnotique, très souvent en continu, et ce malgré les recommandations de la HAS, l'étude de tous les médicaments associés a été envisagé pour déceler d'éventuelles pistes pharmacologiques, avec pour objectifs principaux d'améliorer la prise en charge thérapeutique des troubles du sommeil des patients et de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables.

En observant le flowchart qui suit, la distinction de différents groupes de patients, en fonction des traitements associés qu'ils consomment, peut permettre d'envisager quelques améliorations :

- Pour les patients n'ayant qu'un « stimulant seul » ou un « stimulant + neutre », la résultante, d'un point de vue pharmacologique, reste « stimulante ». Cet effet stimulant n'antagonise-t-il pas trop l'effet du médicament à visée hypnotique ?
- Pour les patients n'ayant que des traitements associés « neutres », et qui utilisent des médicaments à visée hypnotique de manière régulière, ne peut-on pas envisager de substituer ou ajouter un traitement associé avec des propriétés sédatives ou de réévaluer le diagnostic initial ?
- Pour les patients n'ayant qu'un « sédatif seul » ou un « sédatif + neutre », la résultante pharmacologique est « sédative ». Ne peut-on pas envisager de diminuer les prises de médicaments avec des propriétés sédatives, tout en gardant une efficacité sur le sommeil ?

Ce sont, entre autres, toutes ces questions auxquelles nous tenterons de donner des éléments de réponse dans l'analyse des traitements associés et des résultats obtenus dans la partie précédente. En essayant de proposer des pistes et en confrontant l'opinion pharmacologique à l'opinion clinique de deux psychiatres du CHU de Nantes, nous essayerons d'évaluer la part de patients pour lesquels une « optimisation » de l'ordonnance est envisageable.

La première partie s'intéressera à l'addition d'effets pharmacologiques.



(a) *Étude des doubles associations sédatives*

Dix-neuf familles de médicaments associés sédatifs ont été étudiées chez 122 patients ($n=103+16+1+2=122$) ayant au moins un médicament associé sédatif. Si l'on regarde le tableau 1, des doubles associations sédatives de la partie « résultats », il s'avère que sur les 229 associations sédatives retrouvées, 138 (soit 60%) d'entre elles impliquent une classe de médicaments associés sédatifs considérée comme « psychotropes ». Si l'on ne s'intéresse qu'aux huit familles médicamenteuses associées, qui représentent 192 associations sur les 229, soit 83,2% de l'ensemble de ces associations, il s'avère que la part de psychotropes associés est encore plus importante, on en retrouve 130 soit 68%. En ajoutant également la part des antiépileptiques sédatifs, on obtient 144 associations soit 75% du total pour ces huit familles de médicaments.

Qui dit « psychotropes » associés dit forcément pathologie ou troubles mentaux associés ce qui laisse ici entrevoir de nombreuses pistes d'optimisation des ordonnances.

La part non négligeable de ces huit familles médicamenteuses, plus précisément encore des psychotropes associés, chez des sujets consommant au moins un médicament à visée hypnotique, met surtout en évidence que les potentiels troubles du sommeil, notamment chroniques, s'inscriraient dans une pathologie plus complexe tel des troubles anxieux généralisés, de l'anxiété chronique (la part non négligeable des anxiolytiques en témoigne : $n=63$), ou encore des troubles de l'humeur avec une tendance dépressive qui est susceptible d'affecter le sommeil, ou bien encore des cas de douleurs chroniques pouvant amener la coprescription de certains médicaments hypnotiques.

Cela permet également d'entrevoir quelques pistes d'amélioration sur les ordonnances telles :

- Augmenter préférentiellement la charge de l'anxiolytique plutôt que d'utiliser une association « anxiolytique+ médicament à visée hypnotique » qui agissent sur les mêmes récepteurs (lorsqu'il s'agit de deux antiH1 entre eux ou bien de deux benzodiazépines ou apparentés entre eux).
- Préférer un antidépresseur plutôt sédatif si la personne présente des troubles de l'humeur associés à des troubles chroniques du sommeil, auquel cas l'hypnotique pourrait n'être utilisé qu'occasionnellement en cas de besoin.

Le tableau 1 met également en évidence une part importante de médicaments sédatifs indiqués pour soulager les douleurs de manière directe (antalgique) ou indirecte

(myorelaxant et antimigraineux). En effet, on comptabilise 47 associations avec un médicament à visée hypnotique soit 21% (47/229) du total. On peut supposer que les troubles du sommeil dont souffrent ces patients, trouvent en partie leur origine dans les phénomènes de douleurs chroniques. Une « optimisation » pourrait dans certains cas être envisageable : l'orientation vers les CETD (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur) pourrait être une solution.

Néanmoins, tout n'est peut-être pas améliorable dans le tableau 1. Comme il a pu être observé dans la partie « résultats », certaines classes de médicaments utilisées à visée hypnotique, ne sont jamais retrouvées en association avec un autre médicament sédatif. Certes, cela ne représente pas beaucoup de médicaments, puisqu'il s'agit des antidépresseurs tricycliques, des IRSS et de l'antalgique de palier I qu'est le paracétamol. Toutefois, ce constat peut témoigner d'un réel effort de la part du prescripteur qui, malgré la plainte de troubles du sommeil émise par son patient, a cherché à ne prescrire qu'une seule molécule pour traiter l'ensemble de ces symptômes plutôt qu'une association « antidépresseur + hypnotique ». Les antidépresseurs tricycliques ont un effet sédatif, et la prise en charge de la dépression améliore les troubles du sommeil. L'étude nous a permis de mettre en évidence certaines classes médicamenteuses utilisées à visée hypnotique bien que n'étant pas de vrais hypnotiques. Les patients ont la conviction que le médicament qu'ils prennent les aide à dormir.

Quoiqu'il en soit, ces observations montrent bien l'importance du diagnostic initial dans les troubles du sommeil puisqu'après l'étude des associations sédatives, la plainte pour les troubles du sommeil, pour bon nombre de patients, ne semble pas être un symptôme isolé mais plutôt le symptôme amenant à la consultation.

Enfin, pour conclure sur la partie des doubles associations sédatives, les résultats ont mis en évidence un nombre important d'associations médicamenteuses déconseillées d'après les recommandations officielles de l'ANSM et de l'HAS (6). Ces associations peuvent provoquer une dépression du système nerveux central avec des phénomènes de somnolence diurne notamment chez des personnes souvent âgées et polymédicamentées ; La question de l'évitabilité de telles associations peut se poser. La présence de ces nombreuses associations médicamenteuses déconseillées, abordées plus en détails dans la partie suivante, laisse entendre que l'« optimisation », sur des

ordonnances comprenant de telles associations, cherchera à réduire le risque de survenue d'effets indésirables, tout en réduisant les troubles du sommeil du patient.

(b) Étude des triples associations sédatives

Pour rappel, l'étude des triples associations sédatives, autrement dit l'association d'au moins un médicament utilisé à finalité hypnotique associé à au moins deux médicaments sédatifs associés, ne s'est intéressée qu'à l'étude des associations entre les quatre familles de médicaments utilisées à visée hypnotique les plus retrouvées et les huit familles de médicaments associés sédatifs les plus retrouvées. Ainsi, après sélection de ces familles, il ne restait plus que 179 associations sur les 229 au total soit 78,2%. Les premiers résultats ont mis en évidence 83 triples associations derrière les 179 doubles, ce qui laisse sous-entendre qu'un bon nombre des patients prenant au moins un médicament associé sédatif, en prend réellement au moins deux. L'étude des associations ne nous permet pas d'envisager un nombre exact de patients.

Toutes les observations qui vont suivre ne vont que corroborer ce qui a déjà été vu dans la partie sur les doubles associations : un nombre élevé de patients, souffrant d'insomnies, s'avèrent ne pas être des patients souffrant d'insomnies primaires au regard des parts importantes de psychotropes sédatifs et d'antalgiques de palier II sédatifs consommés :

- Le taux d'implication des anxiolytiques de type « benzodiazépine » qui est de 59% (49 sur 83) des triples associations indique que les problèmes d'anxiété sont très présents conjointement aux problèmes de sommeil. Ce taux pouvant atteindre 68,7% (57 sur 83) si l'on considère en plus la présence des antihistaminiques H1. La présence de troubles anxieux associés manifestes, bien souvent à l'origine des problèmes de sommeil, peut laisser envisager la possibilité de réduire le traitement à visée hypnotique au profit de l'anxiolytique (surtout quand il y a une triple association) afin de diminuer les redondances pharmacologiques.
- En outre, la part des antidépresseurs (quelle que soit leur classe pharmacologique) sédatifs dans ces triples associations de 41% (34 sur les 83) laisse supposer qu'il y a une part importante de patients souffrant de dépression qui, encore une fois, peut être la cause des troubles du sommeil du patient. La présence de ces molécules, chez ce type de patients, est évidemment indiquée. Il y a possiblement moyen d'optimiser les ordonnances contenant ce type d'association médicamenteuse, soit en augmentant la dose de l'antidépresseur, soit en supprimant l'hypnotique ou une des

autres classes médicamenteuses impliquées, soit en combinant les deux, c'est-à-dire augmenter la dose ou la posologie de l'antidépresseur tout en diminuant progressivement une des deux autres molécules sédatives associées jusqu'à l'arrêt de cette dernière.

- L'analyse a également mis en évidence un taux d'implication des antipsychotiques de 25,3% (21 sur 83) dans ces triples associations. En suivant le même raisonnement, la présence de ce type de molécules indique qu'un nombre non négligeable de patients a une composante psychotique associée à des troubles du sommeil. En ajustant de façon optimale la posologie de l'antipsychotique sédatif, on pourrait, dans certains cas, améliorer les troubles du sommeil associés et permettre de diminuer la consommation de médicaments hypnotiques.
- La présence des antalgiques de palier II à hauteur de 19,3% (16 sur 83) dans ces triples associations, souligne le problème de douleurs chroniques associés à ces troubles du sommeil. Et sachant que certaines classes d'antiépileptiques ont une AMM pour le traitement de certaines douleurs chroniques, on peut donc extrapoler le nombre de patients douloureux chroniques (type neuropathie) en additionnant à la part des antalgiques de palier II, celle des antiépileptiques. On arrive ainsi à un total potentiel de 29 associations triples sur les 83 (soit 35%) impliquant des patients souffrant de douleurs chroniques associées à leurs troubles du sommeil. Des ajustements sur l'ordonnance du patient pourraient permettre de réduire la consommation d'hypnotiques et donc de diminuer le risque d'effets indésirables qui y est associé. La prescription d'hypnotiques au long cours chez un patient douloureux, souffrant d'insomnies chroniques, n'est peut être pas toujours indispensable.

Enfin, l'analyse des associations médicamenteuses déconseillées sur le tableau 3 : « tableau des triples associations sédatives déconseillées » a indiqué que plus de la moitié (55 des 83 triples associations) s'avère être des associations médicamenteuses déconseillées. Ce constat suggère que, d'un point de vue éthique pour un professionnel de santé, les ordonnances contenant de telles associations doivent être réétudiées afin de les optimiser et essayer de diminuer le risque d'effets indésirables pour le patient.

Par conséquent, dans le cas des associations des médicaments à visée hypnotique avec des médicaments sédatifs associés, on cherchera à déterminer si l'association en question est indispensable.

De telles initiatives doivent être envisagées, surtout après les différentes analyses que l'on a pu faire, et au vu des nombreuses redondances pharmacologiques entre toutes les molécules aux propriétés sédatives (qu'elles soient à visée hypnotique ou non). Indirectement, ces initiatives permettraient également de réduire les consommations de médicaments hypnotiques, ce qui constitue un des objectifs de santé de l'HAS.

(2) Associations avec des médicaments neutres

Ce groupe, qui s'intéresse à tous les patients consommant au moins un médicament à finalité hypnotique associé à au moins un médicament neutre, concerne 231 patients sur les 250 prenant au moins un médicament à visée hypnotique associé à au moins un autre médicament. À la différence de l'approche précédente sur les médicaments associés sédatifs, aucun groupe ne ressort quantitativement, c'est pourquoi l'analyse qui va suivre se fera en étudiant successivement chacun des groupes.

(a) Cas ou aucune amélioration n'est pharmacologiquement envisageable

D'un point de vue pharmacologique, l'intervention sur les groupes de molécules suivants semble ne pas être envisageable :

- Les médicaments inhalés : ce groupe rassemble donc des β_2 mimétiques d'action rapide et brève ou à action lente et prolongée, parfois associés à des corticoïdes, des corticoïdes seuls, des anticholinergiques antiasthmatiques. Notons que les médicaments sédatifs sont souvent contre indiqués dans l'insuffisance respiratoire.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons : ces molécules n'ont, en théorie, pas d'effet sur le sommeil.
- Les statines : bien que la prise journalière de ces molécules soit vivement recommandée le soir (de part les potentiels effets indésirables de type myalgie, arthralgie, susceptibles de perturber le sommeil), l'intervention sur de telles molécules dans le but d'améliorer sensiblement les troubles du sommeil du patient, est inenvisageable.

- Les antiagrégants plaquettaires : la pharmacologie de ces molécules n'est, en théorie, en rien impliquée dans d'éventuels troubles du sommeil.
- Les diurétiques : la prise journalière doit avoir lieu un moment précis en l'occurrence plutôt le matin. Or, chez certains patients non observants, la prise peut être décalée à une heure plus tardive de la journée, ce qui peut avoir pour conséquence (encore plus avec les diurétiques de l'anse) d'obliger le patient à se lever la nuit. Ainsi, il faut bien conseiller le patient lors de la délivrance du médicament sur le moment de la prise.
- Les antagonistes calciques/ les sartans/ les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ les associations antihypertensives : ces molécules ne sont a priori pas censées perturber le sommeil sauf peut-être par quelques douleurs musculaires, très rarement recensées pour certaines d'entre elles.
- La vitamine D (ou dérivés) +/- Calcium : la pharmacologie de ces molécules n'est, en théorie, en rien impliquée dans d'éventuels troubles du sommeil.
- Les laxatifs : à l'instar de certains groupes de molécules vus précédemment, si le schéma posologique de ces molécules est bien respecté, ces molécules ne sont normalement pas censées perturber le sommeil du patient.
- Les hormones thyroïdiennes : sous réserve que le dosage pris quotidiennement est le bon et que les évaluations endocrinologiques adéquates et régulières, mettent en évidence un équilibre thérapeutique, c'est-à-dire une valeur normale de la TSH (Thyréostimuline), ces médicaments ne perturbent pas le sommeil.
- Les biguanides et les insulines : la prise de ces médicaments de manière chronique, obligatoire et multi-journalière (sous réserve que le patient est observant) et l'absence d'effets potentiels sur le sommeil (sous réserve également l'équilibre glycémique reste stable) impose de ne pas d'intervenir sur ces molécules pour améliorer des troubles du sommeil.
- Les anticonvulsivants : l'optimisation des ordonnances comprenant l'association « médicament à visée hypnotique + médicament anticonvulsivant neutre » est

difficile à envisager. La substitution de l'anticonvulsivant neutre par un anticonvulsivant sédatif nécessite véritablement une approche intégrative de l'ensemble des traitements des patients concernés. De plus, l'absence de données concernant l'indication précise de la molécule pour laquelle elle est prescrite, et l'éventuel risque de déséquilibrer le patient (en cas d'épilepsie), incite à la prudence.

(b) Cas ou des améliorations sont envisageables d'un point de vue pharmacologique

Dans un certain nombre de cas, une ou des améliorations sont envisageables sur des ordonnances avec ce type de médicaments associés. L'analyse se fera une fois de plus en étudiant les groupes les uns après les autres. Néanmoins, il est possible de repérer deux configurations différentes de l'amélioration, l'une axée sur le diagnostic initial amenant à la prescription de molécules à visée hypnotique, l'autre sera plus axée sur la réévaluation du traitement prescrit.

- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine : ces médicaments prescrits en concomitance avec des molécules à visée hypnotiques, semblent avoir un intérêt d'un point de vue thérapeutique car la dépression et les troubles anxieux s'accompagnent souvent de troubles du sommeil. Ce groupe de molécules est impliqué dans 64 associations médicamenteuses sur les 1088 au total impliquant un médicament à visée hypnotique et un médicament « neutre » associé. De plus, sur ces 64 associations, 62 concernent les cinq familles majoritaires de médicaments à visée hypnotique que sont les apparentés aux benzodiazépines, les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, les anti-H1 et les antipsychotiques.

Dans ce cas, l'optimisation viserait à ne prescrire qu'une seule et même molécule, présentant à la fois des propriétés antidépressives et sédatives (par exemple de la mirtazapine, de la miansérine indiquées en première ligne dans la prise en charge de la dépression). L'observance du patient n'en sera que meilleure. Indirectement, cela permettrait de diminuer la consommation des benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques et des apparentés et par conséquent de voir apparaître tous les effets indésirables qui leurs sont rapportés.

- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : au même titre que les IRSS, les IRSSNA ne possèdent pas de propriétés sédatives. De la même façon, on peut pharmacologiquement envisager substituer l'association « IRSSNA + médicament à visée hypnotique » par une seule molécule qui aura à la fois des propriétés sédatives et antidépressives comme vu précédemment.

Ces médicaments peuvent être prescrits pour différentes indications telles la dépression, les troubles anxieux généralisés, l'anxiété sociale ou les troubles paniques.

Les patients concernés s'avèrent quasiment tout le temps consommer ces médicaments à une posologie usuelle de l'antidépresseur, tout en étant associé à une molécule à finalité hypnotique pour soulager les troubles du sommeil. Lorsqu'effectivement, les troubles du sommeil sont liés à la pathologie pour laquelle le patient est traité initialement à savoir une dépression, ou encore des troubles anxieux généralisés, une anxiété sociale ou même des troubles panique, ne serait-il pas envisageable d'avoir recours à une augmentation de la charge thérapeutique d'antidépresseur?

- Les β bloquants : ces médicaments ont de nombreuses indications : l'hypertension artérielle, l'angor, l'insuffisance cardiaque (seulement quatre d'entre eux), le traitement de fond de la migraine, etc... Il est rapporté dans une minorité des cas des effets indésirables de type insomnie et/ou cauchemars. Il est donc nécessaire de rechercher cet effet indésirable lors de la plainte d'insomnie chez un patient traité par β bloquant.

- Les antalgiques de palier I : bon nombre de ces médicaments sont souvent retrouvés de manière chronique sur les ordonnances chez des personnes âgées et/ou polymédicamentées. La présence de façon chronique de ces médicaments témoigne bien d'une notion de douleurs chroniques, pouvant fréquemment être à l'origine de difficultés d'endormissement, de réveils précoces, amenant dans certains cas à la prescription de molécules hypnotiques.

Une optimisation de la prise en charge de la douleur pourrait chez certains patients améliorer les troubles du sommeil.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la présence de telles molécules associées à des médicaments hypnotiques permet de formuler l'hypothèse selon laquelle les troubles du sommeil peuvent être en lien avec des douleurs.

En suivant un raisonnement pharmacologique, parmi le groupe des « autres », qui est composé de 63 familles distinctes, on peut envisager certaines pistes d'optimisation :

- Les antiH1 de deuxième génération : prescrits soit de manière épisodique soit de façon chronique (pour les phénomènes de rhinite allergique ou d'urticaire) ne présentent, en théorie, pas d'effet de sédation à l'inverse des antiH1 de première génération dont c'est l'effet indésirable majeur (en plus des effets anticholinergiques), tout en étant aussi efficace sur les allergies.

Ainsi, en cas d'absence de glaucome à angle fermé, d'insuffisance cardiaque, d'obstacle uréthro-prostatique chez le patient, et avec son accord, dans la mesure où le risque de sédation diurne n'est pas négligeable, la stratégie d'optimisation visera à proposer au patient un remplacement de l'association « médicament utilisé à visée hypnotique + antihistaminique de deuxième génération » par un seul médicament qui serait un antiH1 de première génération.

- Les pansements digestifs/ les antiacides : il paraît difficilement envisageable que la pharmacodynamie de ces médicaments puisse perturber le sommeil des patients. Au contraire, nombreux sont les patients qui rapportent une prise régulière de ce type de produits dans la nuit pour soulager des brûlures gastriques nocturnes qui disparaissent après la prise. Néanmoins, le fait que ses produits puissent être pris à d'autres moments dans la journée et que leur prise concomitante avec d'autres molécules puissent empêcher l'absorption de ces médicaments en question, il est important de rappeler cette notion de « prise en décalée par rapport à tout autre médicament » au patient.

- Les inhibiteurs de bouffées de chaleurs non oestrogéniques/ l'oestrogénothérapie substitutive+/- associée à de la progestérone : les bouffées de chaleurs sont un des symptômes les plus gênants pour une femme en pré-ménopause ou ménopause. Elles peuvent altérer la qualité et la quantité de sommeil si elles apparaissent la nuit. Or, notre tableau met en évidence, chez certaines femmes, la prise concomitante de

médicaments à visée hypnotique et d'un médicament appartenant à l'une des ces deux familles de molécules.

S'il est établi que la cause de ces troubles du sommeil est directement liée aux bouffées de chaleurs, et à aucune autre pathologie quelle qu'elle soit, en suivant toujours le même raisonnement, l'optimisation des ordonnances, qui renferment de telles associations, va d'abord chercher à prendre en charge le dérèglement hormonal avant, si nécessaire, d'envisager la prise d'un hypnotique.

- Les thymorégulateurs : il n'y a qu'un seul représentant de ce groupe, en l'occurrence, il s'agit du carbonate de lithium TERALITHE® qui n'a d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) que pour deux indications précises, la prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents, et le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Pour chacune de ces indications précises, d'autres molécules ayant des propriétés sédatives existent.

Cependant, le lithium reste souvent indiqué en première intention, surtout s'il existe un risque suicidaire.

Si l'on regarde le nombre d'associations dans lesquelles il y a des médicaments à visée hypnotiques impliquées avec les neuf familles de molécules que nous venons de citer, on s'aperçoit que sur les 1088 associations de médicaments à visée hypnotique avec des médicaments dits « neutres », 296 (n=64+34+69+67+28+34*) sont concernées soit tout de même 27,2%. Ce sont près de 30% des associations impliquant un médicament neutre associé qui peuvent envisager être améliorées.

n=64+34+69+67+28+34* :

**Il y a 64 associations d'un « médicament à visée hypnotique + IRSS ».*

Il y a 34 associations d'un « médicament à visée hypnotique + IRSSNA ».

Il y a 69 associations d'un « médicament à visée hypnotique + β bloquant ».

Il y a 67 associations d'un « médicament à visée hypnotique + antalgique de palier I ».

Il y a 28 associations d'un « médicament à visée hypnotique + AINS ».

Il y a 34 associations impliquant un « médicament à visée hypnotique avec une molécule appartenant à l'une des quatre familles médicamenteuses que sont les antiH1 de deuxième génération, les pansements digestifs/ les antiacides, les inhibiteurs de bouffées de chaleurs non

oestrogéniques/ l'oestrogénothérapie substitutive +/- associés à de la progestérone ou des thymorégulateurs.

Alors que dans le cadre des associations « médicament à visée hypnotique avec au moins un médicament sédatif », l'objectif était d'abord de diminuer les redondances pharmacologiques et ainsi de participer indirectement à la baisse de la consommation des médicaments hypnotiques. Dans le cas des associations « médicament à visée hypnotique avec au moins un médicament neutre », l'objectif est plutôt axé sur l'amélioration des troubles du sommeil du patient, en additionnant de potentiels effets sédatifs avec des molécules d'intérêt pour les patients. Cependant, ces optimisations ne peuvent être raisonnées uniquement du point de vue pharmacologique, mais également en tenant compte de l'état clinique du patient. Indirectement, cela pourra participer à réduire également les consommations d'hypnotiques.

(3) Associations avec des médicaments stimulants

L'analyse qui va suivre s'intéressera aux associations médicamenteuses potentiellement améliorables mais également aux patients concernés par la prise de molécules stimulantes associées.

(a) Analyse des associations avec des stimulants et des premières pistes d'amélioration envisageables

Aucune association « médicament à visée hypnotique + médicament associé stimulant » n'est significativement plus fréquente que les autres. Cependant, deux pistes d'optimisation des ordonnances pour les patients concernés peuvent être envisagées en suivant le même raisonnement que pour les parties précédentes :

- Par exemple, le patient consommant du « paracétamol caféiné » : la substitution de cet antalgique de palier I stimulant par un antalgique qui ne présenterait pas de propriétés stimulantes pourrait être envisagée.
- Pour le patient consommant de façon concomitante une benzodiazépine anxiolytique et un antidépresseur qu'est le STABLON® tianeptine : l'optimisation, dans ce cas, aura pour principal objectif de substituer l'antidépresseur stimulant par un autre antidépresseur.

- Pour ce qui est des corticoïdes (n=5), il est impossible d'évaluer pharmacologiquement une amélioration en fonction des renseignements qui sont fournis, à savoir les données de la base.

(b) Études complémentaires

Le flowchart complet de l'étude ancillaire indique néanmoins, que, parmi les patients consommant une molécule stimulante associée, cinq d'entre eux ont au moins un traitement associé autre (« sédatif », « neutre » ou « sédatif + neutre »). Or, il a été démontré que des pistes d'optimisation certaines devaient être prises en compte concernant ces groupes de médicaments associés.

Trois de ces patients utilisent des médicaments associés aux propriétés sédatives. L'optimisation aura pour objet dans ce cas de rechercher d'éventuels redondances pharmacodynamiques, ou de voir si l'association « médicament à visée hypnotique avec au moins un médicament aux propriétés sédatives associé » est évitable.

Quatre des cinq patients consommant un corticoïde ont au moins un médicament neutre associé.

En regardant de plus près les quatre patients concernés, il s'avère que tous prennent au moins une molécule neutre, pour laquelle des pistes d'améliorations ont été évoquées dans la partie précédente.

B. Analyse des pistes d'amélioration par des prescripteurs : aspect thérapeutique

Les associations suivantes ont été soumises à deux psychiatres du CHU de Nantes afin de recueillir leur avis de prescripteurs :

- « Médicament à visée hypnotique + médicament sédatif associé ».
- « Médicament à visée hypnotique + deux médicaments sédatifs associés ».
- « Médicament à visée hypnotique + médicament neutre associé ».

1. Étude des « associations sédatives »

a) Les associations « médicament à visée hypnotique + un seul médicament sédatif associé »

Les deux psychiatres s'accordent à dire qu'il faut envisager la réduction des traitements de certains patients (associations mises en évidence dans le tableau qui suit), soit en diminuant la posologie de l'un ou des deux médicaments aux propriétés sédatives, soit en supprimant l'une des deux molécules concernées. Le tableau suivant indique les associations rencontrées dans notre étude (d'autres potentiellement devraient être améliorées aussi mais elles ne sont pas présentes dans ce cas) qu'ils ont jugées « à revoir » et ce, sans connaître l'histoire du patient ou l'indication de chacun des médicaments.

Médicaments non pris pour le sommeil mais sédatifs	Médicaments pris pour le sommeil												Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Classes													
0	7	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	12
1	43	9	0	8	0	0	1	1	0	1	0	0	63
2	13	2	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	23
3	6	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	12
4	11	0	5	3	0	0	0	1	0	0	0	0	20
5	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6
6	11	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	14
7	5	1	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	12
8	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
10	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3
11	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
12	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
13	20	2	6	3	0	0	2	1	0	1	0	1	36
14	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6
17	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	133	20	32	28	0	0	3	9	1	2	0	1	229

Tableau 5 : Tableau représentant les associations sédatives « à revoir » selon les prescripteurs.

Selon eux, 116 des 229 associations (soit 51%) sédatives avec un médicament sédatif associé, nécessitent d'être améliorées, qui plus est pour des patients ambulatoires.

b) Les associations « médicament à visée hypnotique + deux médicaments sédatifs associés »

En les soumettant au même exercice, avec le tableau des associations « médicament à visée hypnotique + deux médicaments sédatifs associés », la nécessité de réduire le traitement des patients, consommant les associations mises en évidence dans le tableau 6 leur apparaît comme évidente.

Sans avoir connaissance de l'histoire du patient, les prescripteurs estiment que 68 des 83 associations sédatives (soit 82%) avec deux médicaments associés sédatifs doivent être remaniées, de façon à supprimer au moins un médicament.

Ce sont les associations de psychotropes qui sont le plus incriminées.

Les remaniements effectués viseraient à diminuer l'accumulation potentielle d'effets délétères avant même de parler du sommeil du patient.

Associations sédatives non prises pour le sommeil	Médicaments pris pour le sommeil				Total
	Apparentés aux BZD	AntiH1	BZD anxiolytique	BZD hypnotique	
AntiH1+ BZD anxiolytique	4	2	/	3	9
AntiH1+ Antipsychotique	1	/	/	1	2
AntiH1+ ATD tricyclique	/	1	/	1	2
AntiH1+ ATD autre	1	/	/	2	3
AntiH1+ Antiépileptique	/	/	/	1	1
BZD anxiolytique+ BZD anxiolytique	3	1	/	1	5
BZD anxiolytique+ Antipsychotique	5	/	/	1	6
BZD anxiolytique+ ATD tricyclique	/	4	/	3	7
BZD anxiolytique+ ATD autre	4	/	/	2	6
BZD anxiolytique+ Antiépileptique	6	/	/	1	7
BZD anxiolytique+ Antihypertenseur central	/	/	/	1	1
BZD anxiolytique+ ATG de palier II	6	2	/	/	8

Antipsychotique+ Antipsychotique	1	1	/	/	2
Antipsychotique+ ATD tricyclique	1	/	/	/	1
Antipsychotique+ ATD autre	4	/	2	2	8
Antipsychotique+ Antiépileptique	/	/	/	1	1
Antipsychotique+ ATG de palier II	/	/	1	/	1
ATD tricyclique+ Antiépileptique	1	/	/	/	1
ATD tricyclique+ ATG de palier II	1	1	/	/	2
ATD autre+ ATD autre	/	/	/	1	1
ATD autre + Antiépileptique	/	/	/	2	2
ATD autre+ ATG de palier II	1	/	/	/	1
Antiépileptique+ Antihypertenseur central	1	/	/	1	2
Antiépileptique+ ATG de palier II	4	/	/	/	4
Total	44	12	3	24	83

Tableau 6 : Tableau des triples associations sédatives « à revoir » selon les prescripteurs.

2. Étude des « associations neutres »

Alors que des pistes d'améliorations avaient été envisagées dans la partie III-A sur les associations « médicaments à finalité hypnotique + médicament neutre associé », les prescripteurs s'avèrent eux plus prudents à l'idée de modifier (soit en substituant une molécule par une autre, soit en diminuant la posologie d'un ou des deux médicaments impliqués soit enfin en supprimant un médicament de l'association) l'ordonnance des patients. Les limites empêchant des optimisations éventuelles seront abordées dans la partie suivante.

Il leur semblait important de différencier les cas de primo-prescription, des renouvellements d'ordonnance (l'étude ne le précise pas). Par exemple, si un patient dépressif souffrant de troubles du sommeil, et n'ayant pas de traitement pour cette indication, consulte, ils s'accordent sur le fait d'envisager prescrire un antidépresseur sédatif plutôt qu'une association « médicament hypnotique + antidépresseur neutre ». En revanche, le remplacement de cette même association par un seul médicament antidépresseur sédatif, sans avoir connaissance de l'indication pour laquelle ils sont prescrits ou de l'histoire du patient, ne leur semble pas envisageable. Or, cette situation est très souvent retrouvée dans l'étude sur la partie concernant les associations « médicament à visée hypnotique + médicament neutre associé ».

3. Limites des pistes d'amélioration envisagées dans la partie III-A

Certaines ont déjà été mentionnées dans les parties précédentes, néanmoins, voici une liste des principales limites susceptibles d'empêcher une optimisation de l'association médicamenteuse :

- l'histoire du patient ;
- l'indication pour laquelle chaque médicament est prescrit;
- la durée d'évolution des troubles ;
- l'intensité des troubles associés ;
- la notion de temporalité des prises (depuis quand chaque médicament est consommé) ;
- les posologies auxquelles ils sont prescrits.

4. Conclusion

Leur opinion est très claire : dès lors qu'une association de deux voire trois médicaments sédatifs n'est pas jugée indispensable, et qu'en plus, elle leur semble délétère à court, moyen ou long terme pour le patient, le « nettoyage » de l'ordonnance doit avoir lieu de façon systématique, peu importe l'histoire antérieure du patient et les limites abordées dans la partie précédente. Selon eux, la présence de trois psychotropes sur une même ordonnance donc chez un même patient ambulatoire, n'a pas de raison d'être (sauf cas particulier) en médecine de ville.

Concernant les associations « médicament à finalité hypnotique + médicament neutre associé », même si ces dernières ne les alertent pas directement d'un point de vue des effets indésirables potentiels chez le patient, ce n'est pas pour cela qu'ils envisagent de modifier ces associations afin de participer à la baisse de la consommation d'hypnotiques. Néanmoins, ces propos doivent être nuancés. En effet, en observant le tableau des associations, ils ne réfutent pas l'éventualité, sous réserve d'avoir connaissance de toutes les limites évoquées dans la partie 3), d'optimiser (par le biais de toutes les méthodes envisagées dans la partie III-A) l'ordonnance des patients.

En conclusion, étant spécialisés en psychiatrie, ils ont pris le parti de ne pas considérer les éventuelles pistes d'optimisation envisagées avec les médicaments antalgiques.

Conclusion générale

Au vu de l'analyse précise des résultats de l'étude ancillaire menée dans la partie III du travail, de nombreuses pistes d'améliorations, et ce quel que soit le regard que l'on porte, sont envisageables d'un point de vue pharmacologique et clinique. Qu'elles soient dans l'optique de minimiser sensiblement les troubles du sommeil dont souffrent les patients, ou encore pour contribuer à réduire toutes les redondances pharmacologiques susceptibles d'être retrouvées sur une même ordonnance ou sur plusieurs ordonnances d'un même patient, et indirectement permettre de diminuer les consommations de médicaments hypnotiques en France, ces optimisations nécessitent à la fois une connaissance parfaite du patient mais également des médicaments pour le ou les prescripteur(s).

Ce travail souligne également des réalités indispensables pour optimiser le traitement des patients :

- une connaissance pharmacologique de tous les traitements, dont le pharmacien, au-delà du prescripteur, doit être le garant permettant ainsi la sécurité d'emploi aux patients.
- une prescription juste, qui doit être réfléchie, dans un contexte intégratif, de médecine personnalisée, interdisciplinaire, qui a pour objectif d'être la plus efficace afin de traiter les patients en utilisant le moins de médicaments possibles.

Toutes ces compétences alliées d'une part, à une communication régulière entre les différents professionnels de santé consultés par un même patient et d'autre part, à un intérêt sincère pour ce dernier, ne peuvent que permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique du patient.

Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire « ad-hoc » soumis aux patients.

Annexe 2 : Questionnaire de l'ANSM soumis aux patients.

Annexe 3 : Fiche d'information soumise aux patients.

Annexe 4 : Médicaments sédatifs associés.

Annexe 5 : Médicaments neutres associés.

Annexe 2 : questionnaire de l'ANSM soumis aux patients



REPUBLIQUE FRANCAISE

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODEPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, formalisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :

CEIP-A de Nantes
Institut de Biologie, Service de Pharmacologie Clinique
9 quai Moncoussu 44093 NANTES Cedex 1
Tel : 02 40 08 40 96 fax : 02 40 08 40 97

Etudiant :
Pharmacie
Département :

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

PATIENT

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :
Non Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Annexe 3 : fiche d'information soumise aux patients :



Note d'information pour la participation à l'étude

« Etat des lieux de la consommation de substances à visée hypnotique à l'officine »

« HYPNOSIS »

Coordinateurs

Nom : Dr Caroline VIGNEAU / Dr François ETCHEVERRIGARAY / Dr Suzy OLLIVIER

Service : Pharmacologie clinique

Adresse : CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau

Téléphone : 02 40 08 40 73

Responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat du Bureau recherche

Madame, Monsieur,

Le service de Pharmacologie Clinique du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes, en partenariat avec la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Nantes, effectue un état des lieux sur la consommation de substances à visée hypnotique en population générale adulte. L'objectif de cette étude est de mieux savoir quelles sont les substances utilisées en France pour dormir. Pour se faire, un étudiant de 6^{ème} année de pharmacie en stage professionnel va vous proposer de répondre à un questionnaire rapide (5 minutes environ) concernant vos habitudes de vie.

Ce projet ainsi que le présent document ont été soumis au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

Les données de ce questionnaire sont totalement anonymes, personne ne pourra remonter, même indirectement, à votre identité à partir des données collectées dans le cadre de cette étude. Les données seront saisies de manière anonyme dans une base de données informatisée qui répond à la loi Informatique et Libertés. Cependant, une trace de votre participation vous sera proposée et pourra être enregistrée dans votre dossier pharmaceutique après que vous ayez donné votre accord.

Le questionnaire ne présente aucun risque pour votre santé, et vos réponses ne modifieront pas la qualité de votre prise en charge. Les résultats favoriseront uniquement le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Vous pouvez par ailleurs refuser que les données issues de vos réponses soient transmises à l'équipe coordinatrice de cette recherche.

La personne qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à vos questions.

Les résultats de l'étude seront communiqués à tous les pharmaciens ayant participé. Vous pourrez donc leur en demander les résultats ultérieurement.

Merci de conserver cette notice d'information

Annexe 4 : médicaments sédatifs associés :

agomelatine	mirtazapine
alimemazine	moxonidine
alprazolam	nicorandil
amiodarone	olanzapine
amisulpride	oxazepam
amitriptyline	oxetorone
aripiprazole	oxycodone
baclofene	paracetamol + codeine
bromazepam	paracetamol + opium + cafeine
buprenorphine	phenobarbital
clobazam	prazepam
clorazepate dipotassique	pregabaline
cyamemazine	quetiapine
divalproate de sodium	rilmenidine
dosulepine	risperidone
flecaïnide	rivastigmine
fluphenazine	solifenacine
gabapentine	sumatriptan
hydroxyzine	thiocolchicoside
imipramine	tramadol
levetiracetam	tramadol+ paracetamol
lorazepam	valpromide
loxapine	
methadone	
mianserine	

Annexe 5 : médicaments neutres associés :

17 beta estradiol
acebutolol
acetylcysteine
acetyl-leucine
acétylsalicylate de lysine
acide alendronique + cholecalciferol
acide borique + borate de sodium
acide folique
acide gadoterique
acide N-acétylaspartylglucamique
acide risedronique
acide tiaprofenique
acide ursodeoxycholique
acide zoledronique
alfacalcidol
alfuzosine
alginate + bicarbonate de sodium
allopurinol
amiloride + hydrochlorothiazide
amlodipine
amorolfine
anetoltrithione
atenolol
atorvastatine
beclomethasone
beta alanine
betahistine
betaxolol
bezafibrate
bicalutamide
bifonazole
bimatoprost
bisacodyl
bisoprolol
bisoprolol + hydrochlorothiazide
brinzolamide
bromelaïne
bromure de tiotropium
bromure d'ipatropium + fenoterol
budesonide
bumetanide
calcium
calcium + vitamine D3
candesartan
candesartan + hydrochlorothiazide
captopril
carbomere + cetrimide
carbonate de lithium
carboxyméthylcellulose de sodium
carmellose sodique
carraghenates + oxyde de zinc + dioxyde de titane
carvedilol
celiprolol
cetirizine
chlormadinone
chlorure de potassium
cholecalciferol
chondroïtine
cicletanine
ciclopiroxolamine
citalopram
citrate d'alverine + simeticone
clopidogrel
colchicine
colchicine + tiemonium méthylsulfate + opium
cromoglycate de sodium
cyproterone
dabigatran
diacereine
diclofenac
diclofenac epolamine
diltiazem
diosmine
domperidone
dorzolamide
duloxetine
dutasteride
eletriptan
enalapril
enalapril + lercanidipine
enalapril + hydrochlorothiazide
eprosartan
escitalopram
esomeprazole
estradiol
estradiol + dydrogesterone
exemestane
extrait de pygeum africanum
ezetimibe + simvastatine
fenofibrate

flavonoïde	magnésium + vitamine B6
fluindione	mebeverine
fluoxetine	metformine
fluticasone	methotrexate
fluvastatine	metoprolol
formoterol	milnacipran
formoterol + budesonide	mometasone
furosemide	nabumetone
gefitinib	nadroparine calcique
gelsenium	nalmefene
glargine	nebivolol
glibenclamide	nebivolol + hydrochlorothiazide
gliclazide	nicardipine
glimepiride	nifedipine
glucosamine	nifuroxazide
glycerol, vaseline, paraffine	nitrendipine
gosereline	oligomeres procyanidoliques
huile de paraffine	olmesartan
hyaluronate de sodium	olmesartan + hydrochlorothiazide
hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium	omeprazole
ibuprofene	oxybutinine
indacaterol	pantoprazole
indapamide	paracetamol
insaponifiables d'avocat et de soja	paraffine
insuline aspart	paroxetine
insuline d'action intermédiaire + rapide	perindopril
insuline detemir	perindopril + amlodipine
insuline glargine	perindopril + indapamide
insuline lispro	phloroglucinol
irbesartan	piroxicam
irbesartan + hydrochlorothiazide	povidone
isosorbide dinitrate	pramipexole
ivabradine	pravastatine
kardegic	progesterone
ketoprofene	promestriene
labetalol	propionate de clobetasol
lactulose	propranolol
lamotrigine	rabeprazole
lansoprazole	raloxifene
lercanidipine	raltegravir
leuproreline	ramipril
levocetirizine	repaglinide
levothyroxine	retinol
lidocaïne emplâtre	risedronate
liraglutide	ritonavir
loperamide	rivaroxaban
losartan + hydrochlorothiazide	ropinirole
macrogol	rosuvastatine
	salbutamol

salmeterol + fluticasone
sildenafil
silicone
simvastatine
sitagliptine
sotalol
spironolactone
spironolactone + altizide
spironolactone + hydrochlorothizide
sulpiride
tadalafil
tamsulosine
telmisartan
telmisartan + hydrochlorothiazide
travoprost + timolol
trihexyphenidyle

trimebutine
trimebutine + ruscofenine
trinitrine
triptoreline
trospium
troxerutine
troxerutine + heptaminol
urapidil
valaciclovir
valsartan
valsartan + amlodipine
venlafaxine
verapamil
vildagliptine + metformine
vitamine B12

Bibliographie

1. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. TOUT SAVOIR SUR LE SOMMEIL [Internet]. 2016 [cité 14 août 2015]. Disponible sur : <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>
2. Institut National de la santé et de la recherche médicale. Sommeil et ses troubles [Internet]. 2016 [cité 18 août 2015]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sommeil>
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. [Internet]. 2013 déc [cité 19 janv 2015] p. 82. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
4. Maness DL, Khan M. Nonpharmacologic Management of Chronic Insomnia. *Am Fam Physician*. 15 déc 2015;92 (12) :1058- 64.
5. Khoury J, Doghramji K. Primary Sleep Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2015;38 (4) :683- 704.
6. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
7. Hypnotiques : Benzodiazépines et apparentés [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes>
8. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie? [Internet]. [cité 19 janv 2016] p. 4. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf
9. CAULIN C. *vidal recos*. 5^e éd. Flammarion; 2559 p.
10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4^{ème} édition. Paris : Masson; 2015. 1120 p.

11. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. nov 2005;28 (11) :1457- 64.
12. Nguyen-Michel V-H, Lévy P-P, Pallanca O, Kinugawa K, Banica-Wolters R, Sebban C, et al. Underperception of Naps in Older Adults Referred for a Sleep Assessment : An Insomnia Trait and a Cognitive Problem? *J Am Geriatr Soc*. oct 2015;63 (10) :2001- 7.
13. Karimi M, Eder DN, Eskandari D, Zou D, Hedner JA, Grote L. Impaired vigilance and increased accident rate in public transport operators is associated with sleep disorders. *Accid Anal Prev*. mars 2013;51 :208- 14.
14. Rosenberg RP. Recommended treatment strategies for patients with excessive daytime sleepiness. *J Clin Psychiatry*. oct 2015;76 (10) :e1330.
15. Fontenelle L, Mendlowicz MV, Gillin JC, Mattos P, Versiani M. Neuropsychological sequelae in Kleine-Levin syndrome : case report. *Arq Neuropsiquiatr*. juin 2000;58 (2B) :531- 4.
16. Dodet P, Chavez M, Leu-Semenescu S, Golmard J-L, Arnulf I. Lucid dreaming in narcolepsy. *Sleep*. mars 2015;38 (3) :487- 97.
17. Rosenberg RP. Clinical assessment of excessive daytime sleepiness in the diagnosis of sleep disorders. *J Clin Psychiatry*. déc 2015;76 (12) :e1602.
18. Bliwise DL, Feldman DE, Bliwise NG, Carskadon MA, Kraemer HC, North CS, et al. Risk factors for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric populations. *J Am Geriatr Soc*. févr 1987;35 (2) :132- 41.
19. Paulino A, Damy T, Margarit L, Stoïca M, Deswarte G, Khouri L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. mars 2009;102 (3) :169- 75.
20. Reid KJ, Abbott SM. Jet Lag and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin*. déc 2015;10 (4) :523- 35.
21. Abbott SM, Zee PC. Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder. *Sleep Med Clin*. déc 2015;10 (4) :517- 22.

22. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders : pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs*. 2001;15 (4) :311- 28.
23. Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. *Ann Pharmacother*. janv 1999;33 (1) :93- 8.
24. Pagel JF, Helfter P. Drug induced nightmares--an etiology based review. *Hum Psychopharmacol*. janv 2003;18 (1) :59- 67.
25. Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors : A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatr*. juill 2015;169 (7) :653- 8.
26. Jalal B, Hinton DE. Sleep Paralysis Among Egyptian College Students : Association With Anxiety Symptoms (PTSD, Trait Anxiety, Pathological Worry). *J Nerv Ment Dis*. nov 2015;203 (11) :871- 5.
27. Waite F, Myers E, Harvey AG, Espie CA, Startup H, Sheaves B, et al. Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia. *Behav Cogn Psychother*. 30 juill 2015;1- 15.
28. Kanady JC, Soehnera AM, Harvey AG. A Retrospective Examination of Sleep Disturbance across the Course of Bipolar Disorder. *J Sleep Disord Ther*. 30 mars 2015;4 (2).
29. Liu X, Buysse DJ, Gentzler AL, Kiss E, Mayer L, Kapornai K, et al. Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression. *Sleep*. janv 2007;30 (1) :83- 90.
30. Wang F, Zhang W. [Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Parkinson Disease With Pure Apathy]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. juin 2015;46 (3) :191- 6.
31. Townhill J, Hughes AC, Thomas B, Busse ME, Price K, Dunnett SB, et al. Using Actiwatch to monitor circadian rhythm disturbance in Huntington' disease : a cautionary note. *J Neurosci Methods*. 13 janv 2016;
32. Xu Y, Zhang L, Huang A, Zhao Y, Liu Y. [An investigation of sleep disturbance and related factors in rheumatoid arthritis patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. nov 2015;54 (11) :927- 30.

33. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use : A focused review. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* oct 2015;24 (7) :590- 8.
34. Park S-Y, Oh M-K, Lee B-S, Kim H-G, Lee W-J, Lee J-H, et al. The Effects of Alcohol on Quality of Sleep. *Korean J Fam Med.* nov 2015;36 (6) :294- 9.
35. Sanchez-Ramos J. Neurologic Complications of Psychomotor Stimulant Abuse. *Int Rev Neurobiol.* 2015;120 :131- 60.
36. Aepli A, Kurth S, Tesler N, Jenni OG, Huber R. Caffeine Consuming Children and Adolescents Show Altered Sleep Behavior and Deep Sleep. *Brain Sci.* 2015;5 (4) :441- 55.
37. Stahl SM, Muntner N. *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques.* Paris, France : Lavoisier Médecine sciences, DL 2015; 2015. xiv+608 p.
38. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, Arankowsky-Sandoval G. Basic sleep mechanisms : an integrative review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* mars 2012;12 (1) :38- 54.
39. Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res.* 2008;172 :625- 46.
40. Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev.* avr 2007;11 (2) :113- 33.
41. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* juill 2011;34 (7) :845- 58.
42. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129 :275- 86.
43. Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists : basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev.* août 2013;17 (4) :263- 72.

44. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism : novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr.* déc 2008;13 (12) :1027- 38.
45. Erman MK. Therapeutic options in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 9 :18- 23; quiz 42- 3.
46. Nielsen S. Benzodiazepines. *Curr Top Behav Neurosci.* 23 déc 2015;
47. Mieda M, Sakurai T. Orexin (hypocretin) receptor agonists and antagonists for treatment of sleep disorders. Rationale for development and current status. *CNS Drugs.* févr 2013;27 (2) :83- 90.
48. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snively D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia : a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology.* 4 déc 2012;79 (23) :2265- 74.
49. Résumé des caractéristiques du produit - MIRTAZAPINE ARROW 15 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68011932&typedoc=R>
50. Résumé des caractéristiques du produit - MIANSERINE ARROW 60 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62766454&typedoc=R#Ha utDePage>
51. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease : Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2015;35 (6) :719- 23.
52. Fiche info - VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67218369#>
53. Baker AW, Keshaviah A, Goetter EM, Bui E, Swee M, Rosencrans PL, et al. Examining the Role of Anxiety Sensitivity in Sleep Dysfunction across Anxiety Disorders. *Behav Sleep Med.* 20 janv 2016;1- 12.

54. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder : therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep.* août 2015;17 (8) :606.
55. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
56. Chand SP. Comorbid insomnia and cognitive behavior therapy. *Int J Psychiatry Med.* 2015;50 (4) :412- 21.
57. Résumé des caractéristiques du produit - HAVLANE, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69071035&typedoc=R>
58. Résumé des caractéristiques du produit - LORMETAZEPAM ARROW 1 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64821401&typedoc=R>
59. Résumé des caractéristiques du produit - NORMISON 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68478505&typedoc=R>
60. Résumé des caractéristiques du produit - MOGADON 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66205536&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetique>
61. Résumé des caractéristiques du produit - NUCTALON 2 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69888457&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

62. Résumé des caractéristiques du produit - ZOLPIDEM ACTAVIS 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64004164&typedoc=R>
63. Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE BIOGARAN 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62048087&typedoc=R>
64. Résumé des caractéristiques du produit - THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66801066&typedoc=R#Rc pPropPharmacodynamie>
65. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69764032&typedoc=R#Rc pPropPharmacodynamie>
66. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYLAMINE MYLAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66335825&typedoc=R>
67. Fiche info - CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68578854#>
68. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs*. avr 1983;25 (4) :385- 98.
69. Saatçioğlu O, Erim R, Cakmak D. [A case of tianeptine abuse]. *Türk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry*. 2006;17 (1) :72- 5.

70. Alici T, Kayir H, Aygoren MO, Saglam E, Uzbay IT. Discriminative stimulus properties of tianeptine. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2006;183 (4) :446- 51.

Vu, le Président du jury,

Alain Pineau

Vu, le Directeur de thèse,

Caroline Victorri-Vigneau

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom- Prénoms : POISBLAUD Quentin, Hervé

Titre de la thèse : Etude clinique originale en Pays de la Loire de l'utilisation de médicaments dans les troubles du sommeil. Vers une approche intégrative?

Résumé de la thèse :

Au vue de la consommation importante des substances à visée hypnotique en France, le nombre de personnes souffrant de troubles du sommeil semble considérable. Beaucoup d'entre elles consomment des médicaments pour cette indication. Une étude réalisée en officine dans les Pays de la Loire a analysé chez ces patients tous les médicaments associés au médicament reçus à finalité hypnotique afin d'évaluer toutes les pistes d'optimisation de l'ordonnance. L'amélioration de ces dernières a pour objectif d'une part de mettre en évidence toutes les améliorations pharmacologiques et cliniques, d'autre part de réduire le risque d'effets indésirables pour le patient et également de participer à la baisse de la consommation des hypnotiques. Cette démarche s'inscrit dans une logique de pertinence pour un professionnel de santé et de sécurité pour le patient.

MOTS CLÉS :

Troubles du sommeil, Médicaments associés, Optimisation/Amélioration des ordonnances

JURY:

PRÉSIDENT : Monsieur Le Professeur Alain PINEAU, PU-PH de Toxicologie

ASSESEURS : Madame Le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH

Pharmacologie clinique

Madame Le Docteur Marie COMMEIL, Pharmacien d'officine titulaire,

Maître de stage

Madame Le Docteur Françoise NAZIH, Maître de conférences en

Biochimie Pharmaceutique

Madame Le Docteur Anne SAUVAGET, Psychiatre au CHU de Nantes.

Adresse de l'auteur : 2, boulevard Gaston Doumergue
44200 Nantes