

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2016

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Luciano Broccato

Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2016

*Usage et mésusage des hypnotiques : un
recueil original.*

Président : Monsieur le Professeur Alain Pineau, Professeur de toxicologie
Directeur de thèse : Madame Caroline Vigneau, Docteur en Pharmacie
Membres du jury : Madame Anne SAUVAGET, Docteur en Médecine
Madame Marion CHEVRIER, Docteur en Pharmacie
Monsieur Vincent HERBET, Docteur en Pharmacie.

Remerciements:

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

A vous, Mme Vigneau, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre enthousiasme, pour votre disponibilité, pour votre engagement, pour votre motivation et surtout pour votre bonne humeur et vos encouragements!

A vous, Mme Sauvaget, de me faire l'honneur de votre présence et participation au Jury.

A Vous, Vincent, de me faire l'honneur de votre présence et participation au Jury. Je tenais à vous remercier également de m'avoir accepté au sein de votre officine, d'avoir pris le temps de m'expliquer votre travail, et de m'avoir fait confiance.

A toi, Marion, ta présence au sein de mon Jury me fait énormément plaisir. Je tiens à te remercier de m'avoir également accepté au sein de ton équipe, d'avoir pris le temps de discuter avec moi de la Pharmacie. Je tiens à te remercier pour ta bonne humeur le dimanche de 10h jusqu'à 20h.

A Fanny Perrouin et François Etcheverrigaray ainsi que toute l'équipe du CEIP de Nantes pour m'avoir aidé dans ce travail.

A toi Quentin, mon binôme de saisie pour cette thèse.

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

A vous, Nathan, Manu, Marc, Quentin, Sido, Fx...

A toi, Benjamin, je tiens à te remercier pour toutes ces années de fac et de cafés... Je croise les doigts pour tu sais quoi !

A mes parents, pour leur amour, pour leur soutien tout au long de mon cursus. Et dieu sait que cela n'a pas été facile... Mais c'est bon.

A toi, Alison, pour m'avoir supporté toutes ces années.

Tables des matières :

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES	1
INTRODUCTION GENERALE : PROBLEMATIQUE DES HYPNOTIQUES :	13
I. SOMMEIL ET INSOMNIES :.....	16
1. Sommeil :	16
A. Introduction :.....	16
B. Les phases du sommeil :.....	16
a) Sommeil non paradoxal :.....	17
b) Sommeil paradoxal :.....	17
c) Rythmes biologiques et Organisation temporelle du sommeil :.....	18
d) Physiologie du Cycle du sommeil :	19
i. L'éveil :.....	19
ii. L'endormissement :.....	19
C. Le sommeil, un besoin nécessaire :.....	19
2. Insomnies :	20
3. RBP concernant la prise en charge de l'insomnie :.....	21
II. TRAITEMENTS :.....	24
1. Phytothérapie :	24
A. Introduction :.....	24
B. Plantes utilisées :.....	25
2. Aromathérapie :.....	33
A. Introduction :.....	33
B. Plantes utilisées :.....	34
3. Homéopathie :	41
A. Introduction :.....	41
B. Principes :	41

C.	Souches :	42
4.	Gemmothérapie :	45
A.	Introduction :	45
B.	Principe :	45
5.	Oligothérapie :	47
A.	Introduction :	47
B.	Éléments :	47
6.	Acupuncture :	49
7.	Luminothérapie :	49
A.	Introduction :	49
B.	Principe :	50
C.	Effets secondaires :	52
8.	Mélatonine :	53
A.	Structure :	53
B.	Indication :	53
C.	Mécanisme d'action :	54
D.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique :	54
E.	Conclusion :	54
9.	Antihistaminiques sédatifs ayant une AMM dans l'insomnie: (67) :	55
A.	Introduction :	55
B.	Molécules :	55
C.	Mécanisme d'action :	55
D.	Pharmacocinétique :	55
E.	Effets indésirables et contre-indications :	55
10.	Benzodiazépines et apparentées indiquées dans l'insomnie: :	56
A.	Molécules :	56
B.	Mécanisme d'action :	58

C.	Pharmacocinétique :.....	59
D.	Effets indésirables et contre-indications (74) :	59
a)	Effets indésirables, mise en garde, précautions particulières d’emploi, et contre-indications :	59
b)	Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) :	61
11.	Les thérapies cognitives et comportementales :	62
A.	Présentation des thérapies cognitives et comportementales :	62
B.	Différentes méthodes utilisées (75) :	62
C.	Evaluation des TCC :	65
12.	Conclusion :	66
III.	UNE ETUDE DANS LES PAYS DE LA LOIRE :	67
1.	Présentation de l’addictovigilance et des missions du CEIP :	67
2.	Etude hypnosis :	67
A.	Objectifs et critères de jugement :	67
a)	Objectif et critère principal d’évaluation :	67
b)	Objectifs et critères secondaires d’évaluation :	68
B.	Méthodologie :	68
C.	Population étudiée :	69
a)	Description de la population et recrutement des sujets :	69
b)	Critères d’inclusion :	69
c)	Critères d’exclusion :	69
D.	Déroulement de l’étude :	70
a)	Présentation générale de la recherche :	70
b)	Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l’étude :	70
c)	Déroulement et conduite des évaluations :	70
d)	Outil d’évaluation de l’étude :	71
E.	Recueil et traitement des données :	73

a)	Recueil des données :	73
b)	Saisie, contrôle et traitement des données :	73
c)	Statistiques :	76
F.	Aspects administratifs et réglementaires :	77
a)	Droit d'accès aux données et documents source :	77
b)	Données informatisées et soumission à la CNIL :	77
c)	Amendements au protocole :	77
G.	Considérations éthiques :	78
a)	Information et consentement des sujets participants à l'étude :	78
b)	Relation thérapeutique :	78
3.	Résultats :	80
A.	La population :	80
a)	Nombre de patients :	80
b)	Sexe :	81
c)	Age :	81
d)	Situation personnelle et professionnelle :	81
e)	Pharmacie :	83
f)	Antécédent d'abus et dépendance :	84
g)	Médicaments concomittants stimulants et sédatifs :	86
h)	Synthèse :	86
B.	Problématiques du sommeil :	87
a)	Problématiques évoqués :	87
b)	Réponses pharmacologiques :	88
i.	Les médicaments :	89
ii.	Autres stratégies prises pour dormir :	91
C.	Analyse des résultats :	92

a) Approche de la cohérence de la réponse pharmacologique par rapport aux problématiques identifiées :	92
b) Bon usage des médicaments :.....	93
i. Dose supérieure au RCP :.....	93
ii. Analyse des consommations problématiques :.....	94
IV. DISCUSSION et CONCLUSION :	100
V. Liste des annexes :.....	108
VI. Bibliographie :.....	111

Liste des figures :

FIGURE 1 PHASE DU SOMMEIL	17
FIGURE 2 SCHEMA REPRESENTANT LA PRISE EN CHARGE D'UNE INSOMNIE :	23
FIGURE 3 <i>VALERIANA OFFICINALIS</i> , <i>VALERIANACEAE</i> :	25
FIGURE 4 <i>PASSIFLORA INCARNATA</i> , <i>PASSIFLORACEAE</i> :	27
FIGURE 5 <i>HUMULUS LUPULUS</i> , <i>CANNABACEAE</i> :	28
FIGURE 6 <i>ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA</i> , <i>PAPAVERACEAE</i> :	29
FIGURE 7 <i>MELISSA OFFICINALIS</i> , <i>LAMIACEAE</i> :	31
FIGURE 8 <i>CRATAEGUS OXYCANTHA</i> , <i>ROSACEAE</i> :	32
FIGURE 9 <i>LAVANDULA ANGUSTIFOLIA</i> :	34
FIGURE 10 <i>OCIMUM BASILICUM</i> :	35
FIGURE 11 <i>CITRUS RETICULATA</i>	36
FIGURE 12 <i>ORIGANUM MARJORANA</i> :	37
FIGURE 13 <i>CHAMAEMELUM NOBILE</i> :	38
FIGURE 14 <i>CITRUS AURANTIUM</i> :	39
FIGURE 15 <i>TILIA TOMENTOSA MOENCH</i> , <i>TILIACEAE</i>	46
FIGURE 16 LAMPE DE LUMINOTHERAPIE :	51
FIGURE 17 LUNETTE DE LUMINOTHERAPIE :	51
FIGURE 18 SIMULATEUR D'AUBE :	52
FIGURE 19 STRUCTURE DE LA MELATONINE :	53
FIGURE 20 STRUCTURE DE BASE D'UNE BENZODIAZEPINE : (70)	56
FIGURE 21-ORGANIGRAMME REPRESENTANT LA POPULATION ETUDIEE.....	80
FIGURE 22-SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LA SITUATION PROFESSIONNELLE DE NOS PATIENTS	81
FIGURE 23-SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LA SITUATION MARITALE DE NOS PATIENTS :	82
FIGURE 24-SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LE MODE DE VIE DE NOS PATIENTS :	83
FIGURE 25-SCHEMA MONTRANT LA TYPOLOGIE DES OFFICINES PARTICIPANT A L'ETUDE :	84
FIGURE 26- SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LES ANTECEDENTS D'ABUS ET DEPENDANCE :	84
FIGURE 27-SCHEMA MONTRANT EN POURCENTAGE LA DISTRIBUTION DES ANTECEDENTS D'ABUS/DEPENDANCE :	85
FIGURE 28-SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LA PRISE DE MEDICAMENTS SEDATIFS CONCOMITANTS :	86
FIGURE 29-SCHEMA MONTRANT EN POURCENTAGE LES EFFETS RECHERCHES PAR NOTRE EFFECTIF :	87
FIGURE 30-SCHEMA REPRESENTANT EN POURCENTAGE LES PRODUITS PRIS POUR DORMIR.....	88
FIGURE 31-CLASSE DES MEDICAMENTS PRIS POUR DORMIR	89
FIGURE 32 SCHEMA MONTRANT LE POURCENTAGE DES MEDICAMENTS PRIS A DES DOSES SUPERIEURES AU RCP:	93
FIGURE 33-SCHEMA MONTRANT EN POURCENTAGE LES MEDICAMENTS PRIS A DES DOSES SUPERIEURES AU RCP :	94
FIGURE 34-SCHEMA MONTRANT LES CONSOMMATIONS PROBLEMATIQUES PAR CLASSES MEDICAMENTEUSES.....	95

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES HUILES ESSENTIELLES UTILISEES DANS L'INSOMNIE :	40
TABLEAU 2 LISTE DES BZB ANXIOLYTIQUES SELON LE RAPPORT DE L'HAS DE 2013.....	57
TABLEAU 3 LISTE DES BZD HYPNOTIQUES SELON LE RAPPORT DE L'HAS DE 2013	58
TABLEAU 4 LISTE DES BZD APPARENTES SELON LE RAPPORT DE L'HAS DE 2013	58
TABLEAU 5-BENZODIAZEPINES UTILISEES A VISEE HYPNOTIQUES.....	90
TABLEAU 6-ANTI H1 UTILISEES A VISEE HYPNOTIQUES	91
TABLEAU 7- DETAIL DES CONSOMMATIONS PROBLEMATIQUES PAR MOLECULES :	96
TABLEAU 8 TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS DES BZD ANXIOLYTIQUES :	97
TABLEAU 9 TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS DES BZD HYPNOTIQUES :	97
TABLEAU 10 TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS DU ZOLPIDEM :	98
TABLEAU 11 TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS DU ZOPICLONE :	98

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATD : Antidépresseur
BFW : Behaviour Following Wakening
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
BZD : Benzodiazépine
BZF : Benzoflavone
CAP : Centre Anti-Poison
CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictologie
CH : Centésimale Hahnemannienne
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNP : Consommations Non Problématiques
CP : Consommations Problématiques
CRPV : Centres régionaux de Pharmacovigilance
DCI : Dénomination Commune Internationale
DH : Décimale Hahnemannienne
DMVC : DiMethyl Vinyl Carbinol
DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual
EEG : Électroencéphalogramme
GABA : Gamma-Amino-Butyrique Acide
GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
HAS : Haute Autorité de Santé
HE : Huile Essentielle
Hz : Hertz
ICSD : Classification Internationale des Troubles du Sommeil
IRSS : Inhibiteur de la Recapture Spécifique de la Sérotonine
LP : Libération Prolongée

MCH : Melanin-Concentrating Hormone

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

ML : Millilitre

MT : Mélatonine

NOTS : Notification Spontanée

NR : Non Renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPPIDIUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur
Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

QOS : Quality Of Sleep

RBP : Recommandations de Bonne Pratique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REM : Rapid Eye Movements

RMO : Références Médicales Opposables

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

THC : Tétrahydrocannabinol

UFR : Unité de Formation et de Recherche

INTRODUCTION GENERALE : PROBLEMATIQUE DES HYPNOTIQUES :

La France arrive en première position européenne pour la consommation d'hypnotiques et d'anxiolytiques et cette consommation est particulièrement élevée chez le sujet âgé (1). En effet, les consommations de benzodiazépines (BZD) ont fait l'objet de nombreux rapports, dont les conclusions sont alarmantes (2).

Entre 2007 et 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers des BZD hypnotiques a augmenté de 4,8%.

En effet en 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une BZD parmi lesquels 4,2 millions une BZD hypnotique et 7 millions une BZD anxiolytique. En 2013, cela représente plus de 130 millions de boîtes vendues en officines, ce qui représente 1,5% des boîtes vendues, 22% des consommateurs ont recours à deux BZD simultanément. Les femmes représentent 64,2% des consommateurs et l'âge médian des consommateurs est de 56 ans. Ce même rapport met en évidence que le temps d'utilisation des BZD anxiolytiques est proche des 5 mois et que celui des BZD hypnotiques est proche quant à lui des 4 mois.

Le temps d'utilisation annuelle des BZD à visée hypnotique est d'environ quatre mois avec 55% des consommateurs qui les utilisent plus de trois mois consécutifs (pour une durée légale de prescription limitée à quatre semaines (3)). Le temps d'exposition de ces BZD est plus élevé chez les femmes de plus de 65 ans (18% des femmes de plus de 65 ans consomment une BZD hypnotique). Plus une BZD est prise sur le long terme et plus la probabilité d'apparition d'effets indésirables est possible telles que des affections du système nerveux et affections psychiques. Ces troubles sont responsables d'une diminution de la vigilance (1% des accidents de la route serait dû à des BZD), de problèmes d'apprentissage, de surpoids.

Cette consommation concerne la ville car près de 90% des prescriptions de BZD émanent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des médecins généralistes (90% d'entre eux) (2).

L'ensemble de ces rapports montrent que l'utilisation des BZD est banalisée et que les

autorités sanitaires dont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) souhaitent mettre en place un nouveau plan d'action. Diverses pistes sont envisagées comme l'utilisation d'ordonnances sécurisées. A cette fin, les professionnels de santé, médecins prescripteurs et pharmaciens seront consultés et impliqués directement dans la mise en place de mesures qui devraient survenir dans le courant de l'année 2016 et dont les grandes lignes sont applicables aux consommateurs de substances hypnotiques (4).

1. Sensibiliser et informer la population générale sur les risques liés à l'usage inapproprié de médicaments psychotropes par :

- Des actions en milieu scolaire et universitaire.
- Une information renforcée dans les cabinets médicaux et les pharmacies.

1. Informer les patients dès la première prescription sur les risques de pharmacodépendance et les modalités d'arrêt du traitement.

2. Veille sanitaire : améliorer le suivi pharmacologique et épidémiologique des médicaments psychotropes en confiant à une organisation indépendante de l'industrie pharmaceutique, sous l'égide des pouvoirs publics de santé.

3. Développer une politique de santé publique appropriée aux médicaments psychotropes fondée sur des recherches pluridisciplinaires et des évaluations, en priorité sur :

- La prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes, en particulier en population générale.

Les pharmaciens, se situant à l'interface entre le prescripteur et le patient, auront donc un rôle de garant dans le bon déroulement du suivi et du soin, ainsi que dans le conseil dispensé au patient et dans les risques encourus lors d'une consommation problématique. Ces pharmaciens ont également une obligation réglementaire de déclaration : d'effets indésirables, de potentiel d'abus et de pharmacodépendance (5).

Il convient de se demander ce qu'il en est au sein de notre région, les pays de la Loire.

Cette étude a pour objectif d'établir un état des lieux des consommations à visée hypnotique dans notre région afin de caractériser les médicaments prescrits ou non les substances licites ou illicites ainsi que les pratiques utilisées en population générale à finalité hypnotique. Nous analyserons que les pratiques médicamenteuses sont en adéquation avec les Recommandations de Bonne Pratique (RBP) et *in fine*, nous tenterons de proposer des pistes d'amélioration de la prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil.

Au cours de ma 5^{ème} Année de Pharmacie, j'ai eu la chance de faire mes stages au sein du CEIP de Nantes, dans le service d'Addictovigilance et de Pharmacovigilance. Nos études nous enseignent surtout sur ce que les médicaments apportent aux patients ; cependant à travers ces stages il m'a été permis et forcé de constater que leur utilisation ne doit jamais être anodine. J'ai pu constater un grand nombre d'effets indésirables, d'accoutumance, de dépendance et dès lors je me suis demandé ce qu'il en était dans la population générale et ce que la Pharmacie pouvait nous offrir comme panel thérapeutique pour aider ces patients. C'est donc naturellement que j'ai envisagé de réaliser un questionnaire permettant d'établir cet état des lieux avec l'aide de Madame Vigneau, que les 6^{ème} Année de Pharmacie ont rempli. J'ai effectué la saisie de tous les recueils, ce qui m'a permis d'analyser et d'interpréter les résultats que je vais vous présenter.

I. SOMMEIL ET INSOMNIES :

1. Sommeil :

A. Introduction :

Le sommeil représente un état dans lequel nous passons environ le tiers de notre vie. Il fait donc partie des fonctions vitales de l'organisme comme la respiration, la digestion ou l'immunité. Il se définit comme "une suspension partielle, périodique et immédiatement réversible sous l'effet d'une stimulation suffisante, des rapports sensitivomoteurs de l'organisme avec l'environnement"(6).

La manière de dormir, la durée totale nécessaire de sommeil et la durée de chaque cycle sont spécifiques à chaque individu. Elles évoluent tout au long de notre vie, de la période fœtale à la vieillesse.

B. Les phases du sommeil :

Le sommeil est constitué de quatre à cinq cycles d'une durée d'environ 90 minutes qui incluent deux types d'états: le sommeil non paradoxal et le sommeil paradoxal.

Le sommeil non paradoxal, qui est progressif, est constitué de quatre phases.

Ces différentes phases sont visibles avec un hypnogramme. C'est une courbe réalisée par électro-encéphalographie. La figure 1 présente l'axe des ordonnées qui indique l'activité du cerveau, depuis le plus profond en bas, jusqu'à l'activité la plus intense en haut.

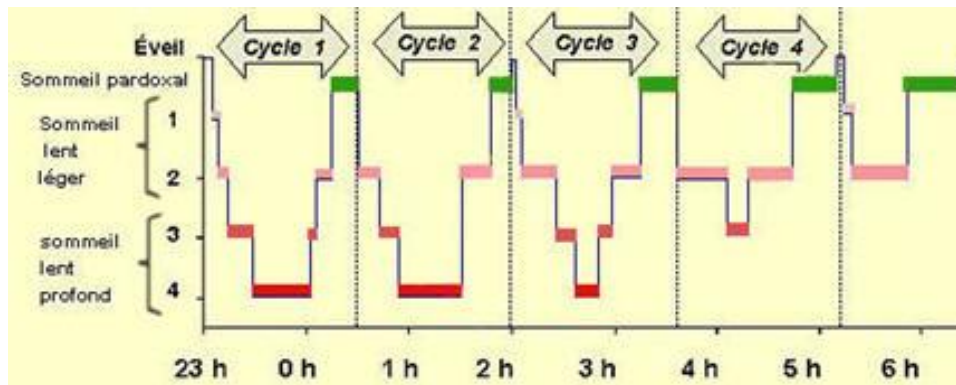


Figure 1 phase du sommeil

(7)

a) Sommeil non paradoxal :

La première phase, d'une durée d'environ 5 minutes, correspond à l'endormissement ou à un état de pré-réveil, c'est une période où nous ne sommes pas tout à fait endormis, ni complètement réveillés. Il peut apparaître des contractions musculaires involontaires, des mouvements oculaires lents. Ce stade est associé à une activité Électro-encéphalogramme (EEG) de fréquence mixte comprise entre 2 et 7 Hz (8).

La seconde phase, appelée sommeil léger, d'une durée de 10 à 25 minutes, est caractérisée par une activité EEG ayant des ondes de fréquences entre 5 et 7 Hz ainsi que des ondes rapides comprises entre 12 et 16Hz (9).

Les phases trois et quatre, d'une durée allant de 20 à 40 minutes, correspondent au sommeil profond. Il couvre 20 à 30 % du temps de sommeil total et est considéré comme le sommeil le plus réparateur de la fatigue physique. L'EEG est caractérisé par des fréquences d'ondes lentes entre 0,5 et 2 Hz (10).

b) Sommeil paradoxal :

Cet état est caractérisé par un tonus musculaire complètement aboli, une activité oculaire caractérisée par des mouvements rapides appelée REM (Rapid Eye Movements). On remarque une accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, une élévation de la tension

artérielle, une accélération de la motricité intestinale (11).

c) Rythmes biologiques et Organisation temporelle du sommeil :

Plusieurs rythmes ont été mis en évidence.

En 1729, Jean Jacques Dortou de Mairan démontra l'existence du rythme circadien chez les plantes, laissant à penser que cela provenait vraisemblablement d'une horloge endogène.

La rythmicité est une des principales propriétés de la matière vivante. Des variations périodiques circadiennes régulent les fonctions de chaque être vivant. L'ensemble de nos activités métaboliques, physiologiques et psychologiques ont des rythmes circadiens. Ces activités passent par un sommet et un creux. La chronobiologie est l'étude de la structure temporelle des organismes, caractérisée par les rythmes biologiques.

Un rythme biologique se définit par :

- Sa période,
- Son maximum (acrophase), son minimum (bathyphase) et son amplitude,
- Son niveau moyen,
- Sa phase.

La période permet de classer les rythmes :

- Ultradien, période de moins de 24 heures,
- Circadien, période d'environ 24 heures,
- Infradien, période de plus de 24 heures (12).

Les stades 1, 2, 3, 4 se succèdent puis survient le sommeil paradoxal. Ceci constitue un cycle qui se répète en moyenne quatre à cinq fois par nuit, il apparaît que les stades 3 et 4 prédominent en début de nuit, puis diminuent progressivement alors que la durée du sommeil paradoxal augmente en fin de nuit (13).

d) Physiologie du Cycle du sommeil :

i. L'éveil :

L'éveil est dû à un réseau complexe d'une dizaine de groupes de neurones se situant au niveau de la partie antérieure du bulbe rachidien. L'information est véhiculée grâce à différents neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, le glutamate, la sérotonine, la dopamine ou même l'histamine. Ces neurones de l'éveil diminuent leur activité pendant le sommeil (14).

ii. L'endormissement :

L'endormissement répond à la stimulation de l'aire préoptique située dans la partie antérieure du cerveau. Les neurones à sérotonine envoient des prolongements au niveau de cette aire qui répond en bloquant le réseau de l'éveil par des neurones GABAergiques (15).

C. Le sommeil, un besoin nécessaire :

Dormir permet une récupération physique, psychologique et intellectuelle,

- Le maintien de la vigilance à l'état de veille,
- Le maintien de la température corporelle tout au long des 24 heures,
- La reconstitution des stocks énergétiques des cellules musculaires et nerveuses,
- La production d'hormones et en particulier l'hormone de croissance et la mélatonine,
- la régulation des fonctions telles que la glycémie,
- L'élimination des toxines,
- la stimulation des défenses immunitaires,
- La régulation de l'humeur et de l'activation du stress,
- Les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation (16).

2. Insomnies :

L'insomnie se définit comme le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associé à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation de tâches.

Il y a trois principales classifications officielles des insomnies (17):

- La CIM-10 décrit quatre classes principales de troubles du sommeil, avec leurs subdivisions. La complexité de cette classification résulte des critères utilisés : à savoir symptomatologiques, étiologiques, organiques et autres...
- Le DSM IV qui regroupe toutes les insomnies en catégories très larges utilise le terme d'insomnie primaire pour désigner une insomnie durant plus d'un mois et qui n'est pas liée à une affection psychiatrique ou somatique. Les troubles du sommeil sont répartis en 4 sections :
 - Troubles primaires du sommeil,
 - Troubles en rapport avec un autre trouble mental,
 - Troubles dus à une affection médicale générale,
 - Troubles induis par une substance.

Dans la dernière version du DSM-V, on ne parle plus d'insomnie mais de " troubles d'insomnie". Des critères de durée et de fréquence des symptômes ont été introduits, ce qui permet de distinguer les insomnies aiguës, des insomnies sub-chroniques et des insomnies chroniques (11)

- La ICSD (Classification Internationale des Troubles du Sommeil) distingue quant à elle plusieurs formes différentes d'insomnie :

- Trois formes d'insomnie intrinsèque, dont la cause serait interne à l'organisme,
- Douze formes d'insomnie extrinsèque, dont la cause serait externe à l'organisme,
- Les insomnies d'origine psychiatriques, somatiques et neurologiques.

3. RBP concernant la prise en charge de l'insomnie :

On comprend bien que la prise en charge d'un patient se plaignant de troubles du sommeil va nécessiter une évaluation précise incluant notamment :

(1) « L'interrogatoire :

Il permet de faire la distinction entre une plainte récente, pouvant correspondre à un décalage horaire, un changement de lieu, de conditions de sommeil, d'une maladie, d'une plainte ancienne correspondant à une insomnie chronique ou à la prise prolongée d'hypnotiques.

(2) L'évaluation de la gêne et des troubles diurnes :

Elle tente de définir les troubles du sommeil ressentis et d'évaluer le retentissement diurne de l'insomnie.

Il peut être utile de demander au patient de tenir un agenda du sommeil où il inscrira chaque jour, pendant 1 à 2 semaines, ses heures de coucher, d'endormissement, de réveil, le nombre de réveils ressentis durant la nuit, les siestes éventuelles, la durée totale estimée du sommeil, l'usage de médicaments, la qualité du sommeil, la qualité de la vigilance le lendemain.

(3) La recherche de troubles associés :

Les maladies éventuellement associées et les prises médicamenteuses ou toxiques seront recherchées.

(4) Rassurer le patient :

Il est utile de rappeler que l'insomnie n'est pas une maladie grave et que de simples règles d'hygiène du sommeil sont parfois suffisantes.

(5) Hypnotiques :

Ils peuvent être utiles dans les insomnies aiguës si leur utilisation se limite à quelques jours. Il est recommandé d'en interrompre rapidement la prise, au besoin après diminution progressive des doses. Les patients seront avertis de ce que l'arrêt pourra entraîner une sensation de mauvais sommeil durant une ou plusieurs nuits. Dans les insomnies chroniques, la durée du traitement doit être clairement définie et ne pas excéder 4 semaines, dans la mesure du possible.

(6) L'évaluation de l'efficacité du traitement :

La surveillance des patients n'est pas codifiée. Certains recommandent une évaluation mensuelle.

Les techniques psychocomportementales sont souvent efficaces.

(7) La durée du traitement :

Le rapport bénéfice/risque d'un traitement prolongé doit être soigneusement évalué au cas par cas.

(8) Etudes polysomnographiques :

Pratiquées dans un centre du sommeil, elles peuvent préciser la typologie des troubles. » (18)

La figure ci-dessous représente la prise en charge d'une insomnie sous forme d'arbre décisionnaire tiré du Vidal recos :

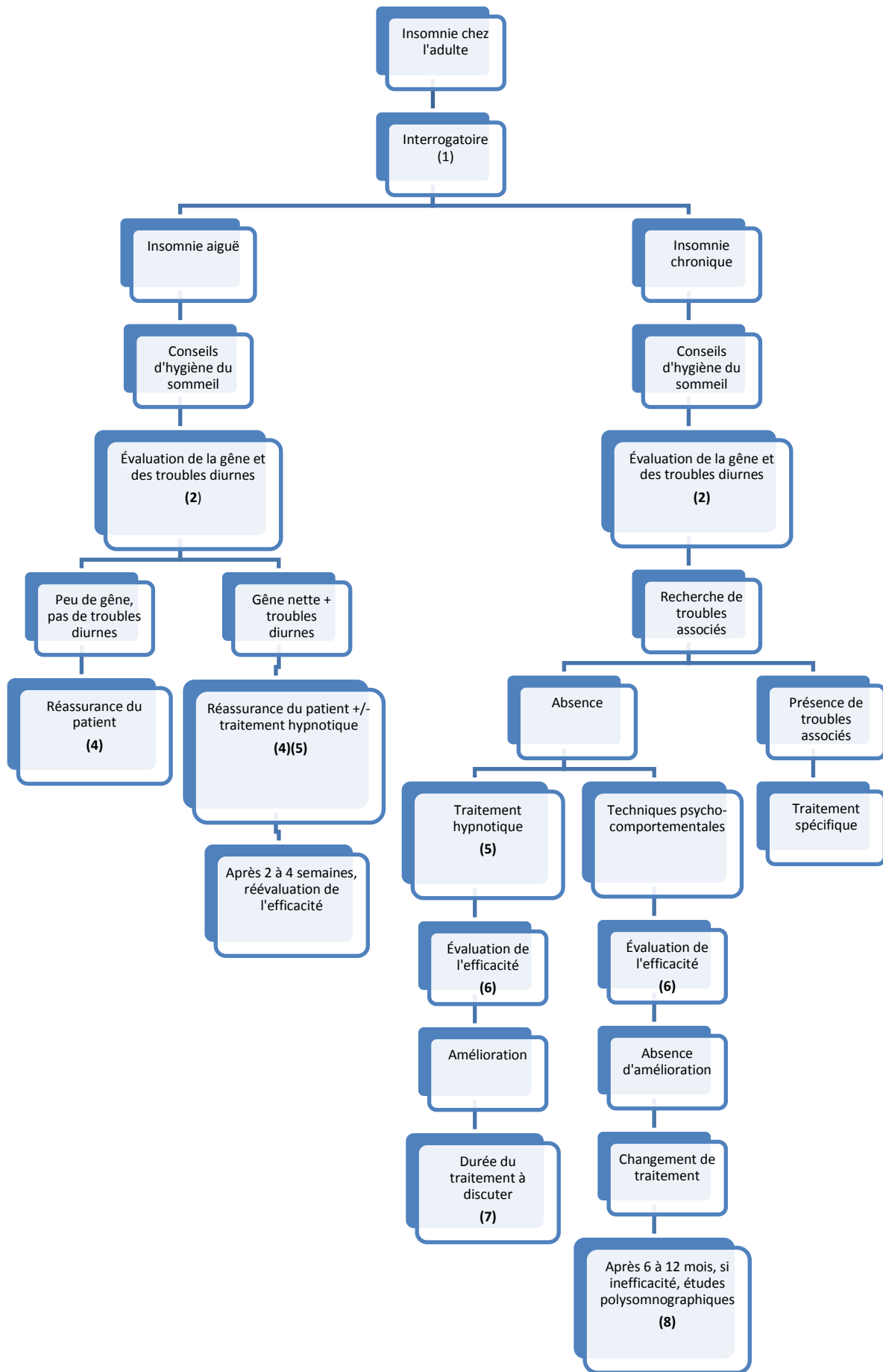


Figure 2 Schéma représentant la prise en charge d'une insomnie :

II. TRAITEMENTS :

1. Phytothérapie :

A. Introduction :

Le mot phytothérapie vient du grec qui signifie « soigner avec les plantes ». L'utilisation des plantes médicinales est une forme de médecine très répandue à travers le monde. Cependant, elle a connu un déclin en Occident vers le début du 20^{ième} siècle avec le développement allopathique. On observe un regain d'intérêt pour les plantes médicinales depuis les années 70, qui pourrait être expliqué en partie par la connaissance des effets indésirables des médicaments.

On doit le premier texte connu sur la médecine des plantes aux Sumériens, rédigé 3 000 ans avant J.C en caractères cunéiformes, puis arrive le papyrus d'Ebers qui est considéré comme le premier recueil consacré aux plantes médicinales faisant référence lui-même à de plus anciens documents citant plusieurs plantes accompagnées d'un mode d'utilisation (19).

Pour anecdote, le diplôme d'herboriste fut délivré la première fois en 1778 et il fut supprimé en septembre 1941 par le gouvernement de Vichy (20).

La phytothérapie présente un grand intérêt pour le pharmacien d'officine dans le traitement d'une insomnie légère. En effet, lorsqu'elle est bien utilisée, le rapport bénéfice risque est favorable concernant le risque de dépendance. On peut distinguer deux catégories de plantes : Les plantes dites majeures et les plantes dites complémentaires.

Nous allons voir dans un premier temps les plantes utilisées dans les troubles du sommeil et enfin quelques spécialités employées en phytothérapie dans le traitement de l'insomnie.

B. Plantes utilisées :

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

La figure 3 représente une image de valériane :

Valériane : *Valeriana officinalis*, Valerianaceae. (21)



Figure 3 *Valeriana officinalis*, Valerianaceae :

On utilise les racines et les rhizomes qui sont riches en monoterpènes, sesquiterpènes, valéprotriates notamment (22). Cette plante, sédative et relaxante, est indiquée contre l'insomnie liée à l'anxiété et au stress. Elle exerce sur l'organisme des effets anxiolytiques et sédatifs favorisant le sommeil.

Parmi les plantes, seule la valériane a été suffisamment étudiée et démontre une efficacité supérieure au placebo comme le montre l'étude réalisée par W. Dimpfel. En effet il a mis en évidence que le temps de sommeil n'est pas modifié, cependant la latence d'endormissement est légèrement inférieure par rapport au groupe placebo et le sommeil semble de meilleure qualité selon les critères de fréquence des réveils nocturnes, de fréquence respiratoire et cardiaque. Les patients ont passé moins de temps dans la phase 4 mais sont restés plus longtemps dans la phase 2 et 3. (23)(24)

Il existe de nombreuses spécialités contenant de la valériane seule comme :

- Arkogélules Valériane, de Arkopharma
- SID Valériane, de SID
- Elusane Valériane, de Plantes et médecines
- Boiron Valériane, de Boiron etc ...

Ainsi que des spécialités associant la valériane à d'autres plantes comme :

- Euphytose, de Bayer Santé familiale : valériane + aubépine + ballote + passiflore,
- Spamine, de Jolly Jatel : valériane + aubépine,
- Tranquital, de Ovaris, valériane + aubépine,
- Neuroflorine, valériane + passiflore + aubépine,
- Sedalozia, valériane + aubépine + escholtzia,
- Dormicalm, valériane + mélisse + passiflore,
- Biocardé, de Lehning , valériane + agripaume + aubépine + avoine+ mélisse + passiflore
- Calmotisan, de Lehning, valériane + aspérule odorante + oranger amère + passiflore etc ... (25)

La figure 4 représente une image de passiflore :

Passiflore : *Passiflora incarnata*, *Passifloraceae*.(26)

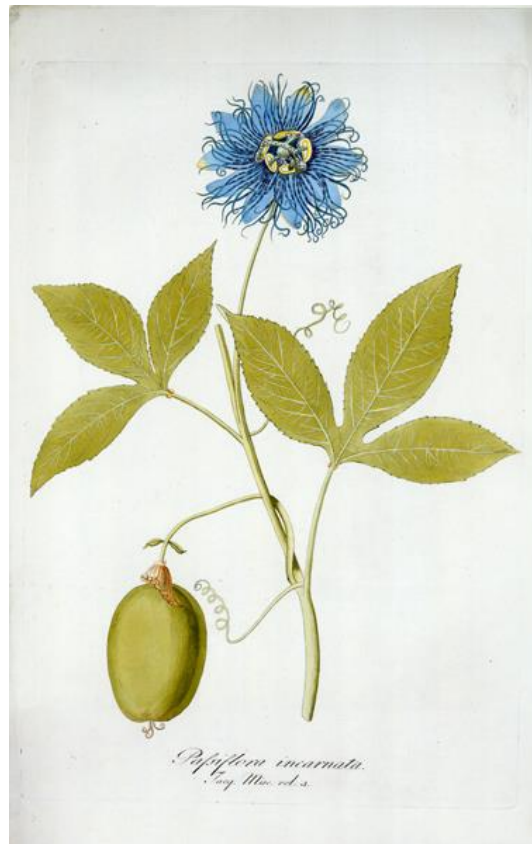


Figure 4 *Passiflora incarnata*, *Passifloraceae* :

Les parties utilisées sont les feuilles et les fleurs qui contiennent des flavonoïdes et des alcaloïdes.

Selon Dhawan, l'effet anxiolytique serait dû à une benzoflavone (BZF). C'est pourquoi cette plante est recommandée dans les insomnies pour faciliter l'endormissement ainsi qu'en cas de stress, d'angoisse, de nervosité. (27,28)

Il existe de nombreuses spécialités contenant de la passiflore seule comme :

- Arkogélules Passiflore, de Arkopharma
- SID Passiflore, de SID

- Anxemil,

ainsi que des spécialités associant la passiflore à d'autres plantes comme :

- Biocardé, de Lehning , valériane + agripaume + aubépine + avoine+ mélisse + passiflore
- Dormicalm, valériane + mélisse + passiflore,
- Euphytose, de Bayer Santé familiale : valériane + aubépine + ballote + passiflore,
- Neuroflorine, valériane + passiflore + aubépine,
- Plenesia, passiflore + escholtzia (29)

La figure 5 représente une image d' houblon :

Houblon : *Humulus lupulus*, Cannabaceae.(30)



Figure 5 *Humulus lupulus*, Cannabaceae :

Le houblon est préparé à partir des fleurs femelles. Les principes actifs contenus sont notamment la lupulone et l'humulone, responsables du goût amer, ainsi que des phénols. On lui attribue un effet sédatif et des propriétés hypnotiques, c'est la raison pour laquelle le houblon est employé dans le traitement de l'insomnie, de l'agitation et de l'anxiété.

Des études indiquent que l'effet relaxant du houblon est en partie dû à un composé appelé DMVC (dimethyl vinyl carbinol).

Il existe de nombreuses spécialités contenant du houblon comme :

- arkogelule Houblon,
- SID houblon. (31)

La figure 6 représente une image de pavot de californie :

Pavot de californie (eschscholtzia) : *eschscholtzia californica*, Papaveraceae. (32)



Figure 6 *Eschscholtzia californica*, Papaveraceae :

De manière générale, les papaveraceae contiennent beaucoup d'alcaloïdes.

En effet, toute la plante en contient mais les racines sont beaucoup plus riches que les parties aériennes ; respectivement 2 à 3 % et 0,5 %

Quelques alcaloïdes de l'eschsoltzia californica parmi les plus importants :

Eschsoltzine et Californidine typiques du pavot de Californie. Fumarine et Sanguinarine que l'on trouve dans beaucoup de papaveraceae (sanguinarine, chélidoïne, argémone).

L'Eschsoltzia californica a été étudié en France par l'équipe du Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université de Metz : Rolland A, Fleurentin J, Mortier F et leurs collègues.

Ils ont montré que l'extrait aqueux ou hydroalcoolique du pavot de Californie est chez la souris :

- Anxiolytique à faible dose avec un effet déshinbiteur,
- Sédatif à plus forte dose ; cet effet calmant est proportionnel à la dose, Analogue à un tranquillisant mineur du type benzodiazépine. (33)

Il existe de nombreuses spécialités contenant d'escholtzia seule comme :

- Arkogélules eschsoltzia, de Arkopharma
- SID eschsoltzia, de SID

Ainsi que des spécialités associant l'escholtzia à d'autres plantes comme :

- Plenesia, passiflore + eschsoltzia
- Sympathyl, aubépine + eschsoltzia
- Sédopal, aubépine + eschsoltzia + mélilot (34)

La figure 7 représente une image de mélisse :

Mélisse : *Melissa officinalis*, *Lamiaceae*. (35)



Figure 7 *Melissa officinalis*, *Lamiaceae* :

Originnaire du bassin méditerranéen, la mélisse est une plante connue et utilisée depuis la Grèce antique notamment par Théophraste et Hippocrate.

Les feuilles, tiges et fleurs sont les parties utilisées en phytothérapie. On y retrouve principalement des aldéhydes terpéniques ainsi que des alcools terpéniques tels que l'eugénol, le géraniol, le linalol et des sesquiterpènes.

L'efficacité de la mélisse a été démontrée contre l'anxiété.

Il existe de nombreuses spécialités contenant de la passiflore seule comme :

- SID mélisse, de SID
- Arkogélule mélisse, de Arkopharma

Ainsi que des spécialités associant la passiflore à d'autres plantes comme :

- Biocardé, de Lehning , valériane + agripaume + aubépine + avoine+ mélisse + passiflore
- Dormicalm, valériane + mélisse + passiflore,
- Omézélis, aubépine + mélisse. (36)

La figure 8 représente une image d'aubépine :

Aubépine : *Crataegus oxycantha*, *Rosaceae*. (37)



Figure 8 *Crataegus oxycantha*, *Rosaceae* :

On utilise principalement les sommités fleuries de cette plante dans lesquelles on y retrouve des flavonoïdes, des triterpènes, des proanthocyanes et des polyphénols.

On lui reconnaît une action sédatrice ainsi qu'une action de normalisation du rythme cardiaque. On l'utilise notamment pour diminuer les troubles liés à la nervosité comme l'irritabilité mais aussi pour prévenir les troubles du sommeil.

Il existe de nombreuses spécialités contenant de l'aubépine seule comme :

- Arkogélules Aubépine, de Arkopharma
- SID Aubépine, de SID,

ainsi que des spécialités associant l'aubépine à d'autres plantes comme :

- Biocarde, de Lehning , valériane + agripaume + aubépine + avoine+ mélisse + passiflore
- Sympathyl, aubépine + eschscholtzia
- Sédopal, aubépine + eschscholtzia + mélilot (38)

2. Aromathérapie :

A. Introduction :

L'étymologie du mot aromathérapie vient du latin « aroma » qui signifie arôme et « therapeia » qui signifie soin. L'aromathérapie se différencie de la phytothérapie dans la mesure où cette dernière utilise l'ensemble des éléments d'une plante.

Dans les années 1910, le chimiste Gattefossé fut brûlé grièvement au niveau des mains lors d'une explosion. Soigné selon la médecine contemporaine, il fut atteint rapidement d'une gangrène et il décida alors d'appliquer de l'huile essentielle de lavande sur ses plaies. Les résultats furent tout à fait exceptionnels. Le terme « aromathérapie » fut utilisé pour la première fois en 1935 par le chimiste René Maurice Gattefossé. (39)

L'huile essentielle est une substance odorante et volatile produite par les plantes. Bien qu'elles soient appelées huiles, ces substances ne contiennent aucun corps gras. Leur extraction se fait selon trois procédés :

- Pression à froid,
- Extraction par solvant,
- Distillation à la vapeur.

B. Plantes utilisées :

L'huile essentielle de lavande : dont la plante est représentée par la figure 9:



Figure 9 *Lavandula angustifolia* :

(40)

Nom botanique : *Lavandula angustifolia*,

Famille botanique : Lamiacée,

Partie de la plante distillée : sommités fleuries,

Composition : terpène (linalol), ester terpénique (acétate de linalyle), oxydes terpéniques (cinéol),

Indication : anxiété, insomnie, agitation, troubles digestifs, spasmophilie.

L'huile essentielle de basilic, vient du grec basilikon qui signifie "plante royale" ainsi qu'Aristote la désigne dans ses ouvrages et traités.

La figure 10 représente cette plante :



Figure 10 *Ocimum basilicum* :

(41)

Nom botanique : *ocimum basilicum*,

Famille botanique : Lamiacées,

Partie de la plante distillée : parties aériennes,

Composition : monoterpène (linalol), phénols (eugénol), monoterpène, sesquiterpène,

Indication : anxiété, sédatif, calmant, spasmophilie

L'huile essentielle de mandarine :

La figure 11 montre une photo de mandarine :



Figure 11 *Citrus reticulata*

(42)

Nom botanique : *Citrus reticulata*,

Famille botanique : Rutacée,

Partie de la plante distillée : zeste,

Composition : monoterpène (limonène), coumarines et furocoumarines,

Indication : anxiété, insomnie, calmant

L'huile essentielle de marjolaine :

La figure 12 montre une image de marjolaine :

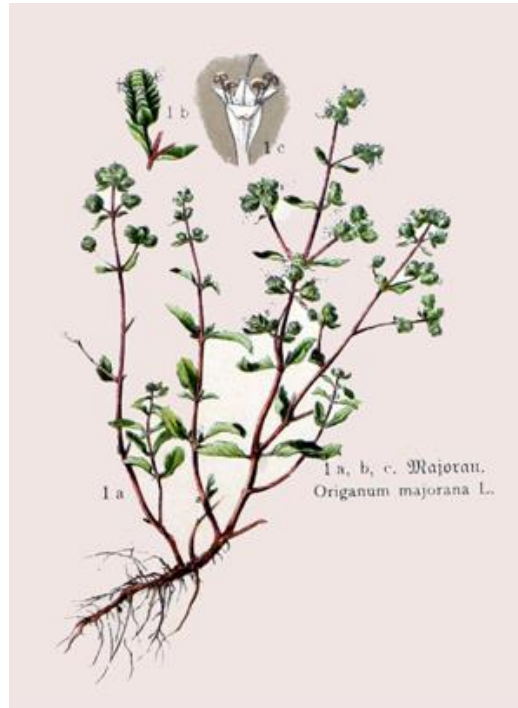


Figure 12 *Origanum majorana* :

(43)

Nom botanique : *Origanum majorana*,

Famille botanique : Lamiacée,

Partie de la plante distillée : partie aérienne,

Composition : monoterpénol (carvacrol), phénol (thymol),

Indication : anxiété, insomnie, spasmophilie, troubles digestifs.

L'huile essentielle de camomille :

La figure 13 montre une image de camomille :



Figure 13 Chamaemelum nobile :

(44)

Nom botanique : Chamaemelum nobile,

Famille botanique : Astéracée,

Partie de la plante distillée : les fleurs,

Composition : ester aliphatique,

Indications : stress, anxiété, insomnie .

L'huile essentielle du petit grain de bigaradier :

La figure 14 montre une photo du petit grain de bigaradier :



Figure 14 Citrus aurantium :

(45)

Nom botanique : *Citrus aurantium*,

Famille botanique : Rutacée,

Partie de la plante distillée : la feuille,

Composition : monoterpénol, ester terpénique,

Indication : Insomnie, stress, fatigue mentale.

Le tableau 1 ci-dessous récapitule les principales huiles essentielles utilisées lors de trouble de sommeil vu ci-dessus:

Nom botanique :	Famille botanique :	Partie de la plante distillée :	Composition :	Indications :
<u><i>Lavandula angustifolia</i></u>	Lamiacée	sommités fleuries	terpène (linalol), ester terpénique (acétate de linalyle), oxydes terpéniques (cinéol).	anxiété, insomnie, agitation, troubles digestifs, spasmophilie.
<u><i>ocimun basilicum</i></u>	Lamiacée	Parties aériennes	monoterpénol (linalol), phénols (eugénol), monoterpène, sesquiterpène.	anxiété, sédatif, calmant, spasmophilie.
<u><i>Citrus reticulata</i></u>	Rutacée	Zestes	monoterpène (limonène), coumarines et furocoumarines.	anxiété, insomnie, calmant.
<u><i>Origanum marjorana</i></u>	Lamiacée	Parties aériennes	monoterpénol (carvacrol), phénol (thymol).	anxiété, insomnie, spasmophilie, troubles digestifs.
<u><i>Chamaemelum nobile</i></u>	Astéracée	Fleurs	ester aliphatique	stress, anxiété, insomnie.
<u><i>Citrus aurantium</i></u>	Rutacée	Feuilles	monoterpénol, ester terpénique	Insomnie, stress, fatigue mentale.

Tableau 1 : récapitulatif des huiles essentielles utilisées dans l'insomnie :

3. Homéopathie :

A. Introduction :

Créée par le Docteur Hahnemann au 18^{ième} siècle, l'homéopathie vise à soigner l'être humain en lui administrant des doses infinitésimales de remèdes entièrement naturels.

L'étymologie du mot homéopathie vient du grec "homoios" et "pathos" qui signifie "similaire" et "maladie".

B. Principes :

Cette méthode repose sur des théories selon laquelle une maladie peut être traitée par des doses infinitésimales de substances ayant la faculté de reproduire dans l'organisme des symptômes similaires à ceux provoqués par cette maladie elle-même. La médecine homéopathique repose sur la théorie de la similitude énoncée pour la première fois par Hippocrate selon les termes "similia similibilus curantur". Le Docteur Hahnemann s'en inspira pour établir les bases de l'homéopathie et s'est livré pendant de nombreuses années à diverses expériences réalisées sur les sujets en bonne santé. L'homéopathie repose sur les principes de dynamisation et de dilution, principes importants puisqu'ils permettent d'éliminer tout risque de toxicité du médicament. Les substances à partir desquelles les remèdes sont élaborés, sont diluées de manière à obtenir des doses infimes. Hahnemann a établi aussi qu'après chaque dilution, il était important de secouer la nouvelle substance obtenue afin que l'eau ou l'alcool utilisé comme support puisse s'imprégner de l'essence de la substance mère (46).

Ces médicaments sont donc élaborés à partir de substances végétales, minérales ou animales se caractérisant par leur aptitude à provoquer chez un sujet sain en bonne santé des symptômes analogues à ceux de la maladie qu'il s'agit de soigner.

Les dilutions qui se mesurent souvent en centésimales hahnemanniennes (CH) n'excèdent quasiment jamais les 30 CH.

Les basses dilutions, à savoir 4 et 5 CH ont une durée d'action courte et sont par conséquent à

privilégier dans le cadre de maladies aiguës. Les dilutions moyennes, 7et 9 CH sont recommandées en aiguë quand les signes sont caractéristiques. Quant aux hautes dilutions, elles ont une action profonde et plus longue et sont donc privilégiées pour un traitement de fond. En milieu officinal, nous recommanderons donc une dilution de 7 ou 9CH dans le cadre du conseil contre l'insomnie.

C. Souches :

Un grand nombre de souches peut être utilisé dans l'insomnie, cependant il faudra distinguer s'il s'agit d'une (47):

- Insomnie – Anxiété :

- Coffea cruda 9 CH ou Coffea tostea 9 CH : insomnie avec hyperacuité, le patient remue sans cesse dans son lit, se reveille en sursaut avec une idéation intense. Le sujet ne peut s'arrêter de penser, il a un afflux d'idées dans la tête. Ces insomnies peuvent se rencontrer après des joies intenses ou dans l'impatience d'événement heureux.
- Gelsemium 7 CH : difficultés d'endormissement, sommeil agité, sursauts en s'endormant, inscrit dans un contexte d'anxiété vis-à-vis d'un événement à venir.
- Ignatia amara 9 CH : insomnie provoquée ou aggravée par les contraintes. Lorsque l'anxiété provoque une sensation d'impossibilité de respirer à fond.

- Insomnie par Anxio-Dépression :

- Kalium phosphoricum : insomnie apparaissant chez des patients épuisés et irritables faisant suite à un surmenage quel qu'il soit. Le sujet parle en dormant, présente des cauchemars ou des terreurs nocturnes.
- Phosphoricum acidum : le sommeil est agité, il s'agit aussi bien d'insomnie que de sommeil non réparateur. Dans la journée, la fatigue est importante avec un ralentissement intellectuel. Ce médicament est particulièrement indiqué chez les sujets mous, lents

intellectuellement et physiquement, ainsi qu'aux personnes qui ne s'intéressent à rien.

- Lachesis : Ce médicament est utilisé pour les insomnies avant minuit avec des sensations d'étouffement au moment de s'endormir.

- Pulsatilla : toute situation nouvelle perturbe le sommeil surtout en début de nuit.

- **Insomnie-Agitation :**

- Nux vomica : le patient se réveille vers 3 heure du matin et tend à se rendormir vers 6 heure, tendance à la somnolence après les repas améliorée par une courte sieste.

- Hyoscyamus niger : sommeil très agité, le patient marmonne ou rit pendant le sommeil, parfois il peut crier et sursauter en dormant. Il s'éveille brutalement du fait de ses cauchemars et hallucinations. Le médicament est surtout indiqué chez les sujets émotifs susceptibles.

- Stramonium : indiqué chez les sujets dont le sommeil est troublé par des terreurs nocturnes avec hallucinations.

- Cina : sommeil agité avec gémissements et grincements de dents.

- Zincum : sommeil agité avec sursauts dans tout le corps mais surtout agitation des jambes et des pieds. Le patient bat la mesure avec ses pieds et présente le syndrome des jambes sans repos. Ce tableau clinique se rencontre souvent après un surmenage ou une fatigue nerveuse.

- **Insomnie temporaire :**

- Aconitum napellus 15 CH : lorsqu'un réveil se produit vers 1 heure du matin avec des palpitations, une sensation d'avoir chaud et un certain degré d'anxiété qui peut être motivé par un cauchemar.

- Argentum nitricum 9 CH : comportement habituel du patient est de nature précipitée.

La posologie est de 5 granules au coucher, cette prise pouvant être répétée une ou plusieurs fois avant l'endormissement et/ou en cas de réveil.

Des formes alliant plusieurs souches sont disponibles comme :

- Homéogène 46 : boîte de 60 comprimés (48).

Contient : Hyoscyamus niger 5CH, Nux moschata 4CH, Passiflora incarnata 3DH, Stramonium 5CH. Il est indiqué dans le traitement de troubles légers du sommeil.

Posologie : voie orale, deux comprimés, trois fois par jour chez l'adulte.

- Sédatif PC : boîte de 40 comprimés (49).

Contient : Abrus precatorius 6CH, Aconitum napellus 6CH, Atropa belladonna 6CH, Calendula officinalis 6CH, Chelidonium majus 6CH, Viburnum opulus 6CH. Il est indiqué dans les états anxieux et émotifs ainsi que les troubles mineurs du sommeil.

Posologie : voie orale, deux comprimés, trois fois par jour.

- Quiétude : sirop (50).

Contient : Chamomilla vulgaris 9CH, Gelsemium 9CH, Hyoscyamus 9CH, Kalium bromatum 9CH, Passiflora incarnata 3DH, Stramonium 9CH. Il est indiqué en cas de nervosité passagère et en cas de troubles mineurs du sommeil

posologie : voie orale, 5 ml matin et soir.

- L72 : solution (51).

Contient : Sumbulus moschatus 3DH, Oleum gaultheriae 4DH, Cicuta virosa 4DH, Asa foetida 3DH, Corydalis formasa 3DH, Ignatia amara 4DH, Valeriana officinalis 3DH, Staphysagria 4DH, Avena sativa TM, Hyoscyamus niger 2DH. Il est indiqué dans les troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété mineure et à l'hyperexcitabilité.

Posologie : voie orale, à prendre dans un peu d'eau, trente gouttes avant le dîner et soixante gouttes au coucher.

4. Gemmothérapie :

A. Introduction :

La gemmothérapie vient du latin « gemmae » qui signifie à la fois « bourgeon » et « pierre précieuse ». Fondée par le Docteur Pol Henry (1918-1988), il fut le premier scientifique à s'intéresser aux bourgeons. Il les considère comme la puissance vitale de la plante car ils renfermeraient une diversité en principes actifs bien supérieure à ce que l'on trouve dans le reste de la plante. La gemmothérapie est une branche de la phytothérapie. Cependant cette stratégie thérapeutique n'a pas fait l'objet d'étude randomisée en double aveugle (52).

B. Principe :

La gemmothérapie consiste à utiliser les propriétés des tissus jeunes des végétaux en croissance, comme les bourgeons, les radicules, les jeunes pousses, qui sont préparés par macération dans un mélange d'eau, d'alcool, de glycérine, afin d'obtenir un extrait que l'on nomme « macérât glycérimé ». Il en existe deux sortes : les macérâts mère, plus concentrés et les macérâts dilués selon la méthode homéopathique.

Le macérât de tilleul argenté serait utilisé pour des problèmes liés au sommeil. (53)

La figure 15 montre une photo de tilleul :



Figure 15 *Tilia tomentosa* Moench, *Tiliaceae*

(54)

Propriété et indication :

Nervosité, anxiété et trouble du sommeil : à savoir l'endormissement et l'insomnie

15 gouttes le soir chez l'adulte et 1 goutte pour 10 kilos de poids chez l'enfant.

5. Oligothérapie :

A. Introduction :

L'étymologie de ce mot vient du grec : "oligos" qui signifie "peu" et de "thérapie" qui signifie "traitement". Cette thérapeutique se définit comme l'emploi thérapeutique d'oligo-éléments.

C'est le français Bertrand Gabriel qui a utilisé ce terme pour la première fois en 1984. Présent en très faible quantité dans notre organisme, à un taux inférieur à un milligramme par kilo, les oligoéléments sont indispensables. Ils agissent comme catalyseur de nombreuses réactions biochimiques (55).

Selon la définition de Mertz en 1981, "un élément est essentiel quand sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et quand son apport à doses physiologiques prévient ou guérit ce trouble". Quinze oligo-éléments sont considérés comme "essentiels" : l'iode, le fer, le cuivre, le zinc, le sélénium, le chrome, le molybdène, le fluor, le silicium, le cobalt, le nickel, le manganèse, l'étain, le vanadium, le lithium (56).

B. Éléments :

Un bon nombre d'éléments peut être utilisé dans l'insomnie, cependant il faudra distinguer s'il s'agit d'une :

- **Anxiété :**

L'anxiété, prédominante le soir, peut gêner l'endormissement et provoquer des réveils nocturnes. Le pharmacien pourra conseiller donc :

Manganèse-cobalt (57): posologie ; 3 à 4 prises par semaine. C'est le régulateur des manifestations neurovégétatives rencontrées dans l'anxiété.

Lithium : vient du grec "lithos" qui signifie "pierre". Posologie, 3 à 7 prises hebdomadaires. Le lithium régule le sommeil ainsi que les troubles de l'humeur. Il permet au patient d'avoir un sommeil récupérateur. Le lithium renforce les effets du magnésium, notamment en cas d'anxiété. Les indications du lithium sont donc les troubles du sommeil et les états d'irritabilité. Il est également utilisé pour les troubles de l'humeur. On peut également s'en servir dans des situations de stress chez les étudiants pendant les périodes d'examen. Il est important de noter que ces produits sont très faiblement dosés en lithium. Par exemple le lithium de chez Oligosol ne contient que 0.2796 mg de lithium (58).

- **Insomnie :**

En fonction des troubles présentés par le patient, le pharmacien peut conseiller :

Le manganèse : posologie : une prise le matin à jeun, deux fois par semaine. Utilisé dans l'insomnie avec euphorie vespérale et difficultés d'endormissement.

Le Manganèse-cobalt : posologie : une prise le matin à jeun, trois fois par semaine. Utilisé dans l'insomnie du soir liée à l'anxiété et dans les réveils nocturnes.

Le lithium : posologie : une prise trois fois par semaine. Utilisé dans les insomnies avec syndrome anxio-dépressif.

L'aluminium : posologie : une prise par jour pendant une semaine puis tous les deux jours. Utilisé en association avec le manganèse chez le sujet hyper réactif qui a des difficultés pour s'endormir.

Magnésium (59): vient de Magnesia qui est une partie d'une province grecque où fut découvert le minerai de magnésium. Élément essentiel intervenant dans de nombreux systèmes, le magnésium est impliqué dans les systèmes de défenses naturelles, c'est l'oligo-élément du stress. Le magnésium est donc particulièrement indiqué en cas d'anxiété légère, de nervosité, de stress. Ces états sont souvent la conséquence ou à l'origine de situations de fatigue passagère.

Source de magnésium : légumes verts, céréales complètes, fruits oléagineux, légumes secs.

Attention :

Cuivre-or-argent : l'administration de ce complexe peut être responsable de la survenue de troubles de sommeil ; dans ce cas on a la possibilité de le remplacer par du manganèse, qui associé avec de l'aluminium luttent contre les difficultés d'endormissement.

Sélénium : fatigue chronique.

Plusieurs spécialités sont disponibles telles que les ampoules de Granions, les ampoules d'Oligosol ou les comprimés à sucer d'Oligostim. Il est conseillé de les prendre le matin à jeun, par voie sublinguale, ce qui permet une meilleure absorption des ions catalytiques à travers les vaisseaux capillaires.

6. Acupuncture :

L'acupuncture est une technique thérapeutique qui utilise notamment les aiguilles comme outil et qui permet de rétablir ou de maintenir un équilibre énergétique garant d'une bonne santé. Pratiquée en France par des médecins, elle permet de traiter des troubles tels que le stress, les troubles du sommeil ainsi que l'anxiété.

7. Luminothérapie :

A. Introduction :

La luminothérapie fait partie de la grande famille des photothérapies qui utilise une source lumineuse dans un but curatif.

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un traitement par la lumière du jour. La luminothérapie consiste à s'exposer quotidiennement à une lumière artificielle blanche, dite « à large spectre » imitant celle du soleil. En effet, en pénétrant dans l'organisme par les yeux, la lumière est un synchroniseur de rythme circadien. Utilisée pour traiter la dépression saisonnière et faciliter le sommeil notamment les insomnies et les réveils matinaux précoces, son usage thérapeutique remonte à la fin du XIX^{ème} siècle.

En France, son utilisation fut popularisée dans les années 1920, par Jean Saidman, créateur des solariums tournants à Aix-Les-Bains. (60)

B. Principe :

La lumière utilisée est dépourvue d'infrarouges et d'ultraviolets, nuisibles pour la peau.

L'unité d'éclairement est le Lux.

Il est recommandé d'avoir une exposition lumineuse de 10 000 Lux pour une période d'au moins 30 minutes ou une exposition d'une heure pour une lampe qui émet 5 000 Lux.

La personne reste à proximité de la source lumineuse, sans la fixer, tout en continuant ses activités (61).

La luminothérapie permet de réguler l'horloge interne pour des patients qui présentent des décalages de phases telles que (61):

- Un retard de phase de sommeil : le patient a des difficultés à s'endormir et se réveille tard. Une séance matinale de luminothérapie permettra de déclencher un pic de mélatonine plus tôt dans la soirée. On lui recommandera également d'éviter la lumière en fin de journée.
- Une avance de phase de sommeil : le patient s'endort trop tôt et se plaint d'éveils au milieu de la nuit. Une séance de luminothérapie en fin de journée permettra de décaler le pic de mélatonine plus tard dans la soirée. On lui conseillera également d'éviter la lumière intense le matin.

Appareils :

Il existe plusieurs types d'appareils :

- Les lampes de luminothérapies représentées par la figure 16 :(62)



Figure 16 lampe de luminothérapie :

- Les lunettes de luminothérapies représentées par la figure 17 :(63)



Figure 17 lunette de luminothérapie :

Il faut porter les lunettes et laisser s'introduire la lumière par le haut de l'œil pour gagner les zones les plus réceptives de la rétine.

- Le simulateur d'aube représenté par la figure 18 :(64)



Figure 18 simulateur d'aube :

Le simulateur sert de réveil et envoie au cerveau un message d'un nouveau jour. Il permet le passage d'un sommeil profond à léger puis à un réveil en recréant la modalité graduelle d'un lever de soleil. Le simulateur est également efficace au moment de s'endormir. En effet, il simule les conditions d'un coucher de soleil. L'intensité de la lumière diminue progressivement jusqu'à s'éteindre.

C. Effets secondaires :

La lumière utilisée, dépourvue d'infrarouges et d'ultraviolets, n'engendre pas a priori d'effets secondaires. Cependant, de légers maux de tête et de l'insomnie sont parfois observés en début de traitement. Il faudra rester prudent chez les patients qui prennent des médicaments photo-sensibilisants, comme les cyclines par exemple.

8. Mélatonine :

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est une hormone produite par la glande pinéale, qui participe au contrôle des rythmes circadiens et favorise le sommeil. Des préparations à base de mélatonine sont utilisées en France (sans AMM) dans certains troubles du rythme veille-sommeil et sont en vente libre dans de nombreux pays.

A. Structure :

Classe pharmacothérapeutique, psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine.
(65)

La figure 19 ci-dessous représente la structure de la mélatonine :

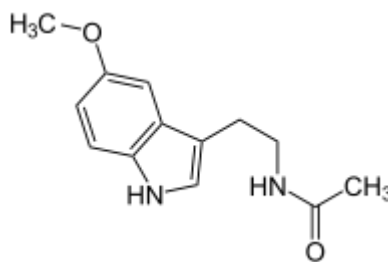


Figure 19 structure de la mélatonine :

B. Indication :

Circadin est indiqué en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55ans ou plus (66).

Posologie : Voie orale.

Il est recommandé de prendre 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heure avant le coucher et après le repas durant 3 semaines.

C. Mécanisme d'action :

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2, MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil puisque ces récepteurs sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil (66).

D. Pharmacodynamie et pharmacocinétique :

Sa structure est voisine de celle de la sérotonine. La sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit pour atteindre son maximum entre 2 et 4 heure du matin, puis diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine contribue au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est, par ailleurs, associée à un effet hypnotique et à une propension accrue du sommeil (66).

E. Conclusion :

Plusieurs études concernant le CIRCADIN ont démontré une efficacité modeste de celui-ci après administration pendant 3 semaines à la posologie de 2 mg par jour sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil mesurés par les scores QOS (Quality Of Sleep) et BFW (Behaviour Following Wakening) chez des patients âgés de plus de 55 ans et ayant une insomnie primaire.

Il s'agissait d'études randomisées en double aveugle.

L'étude NEURIM 7 comportait 128 patients, soit 94 sous mélatonine LP 2mg / jour et 94 sous placebo. Une amélioration d'au moins 10 mm du score QOS a été observée ainsi qu'une amélioration du score BFW chez 47 % des patients sous mélatonine LP versus 27 % des patients sous placebo. Seule l'étude NEURIM 9 a démontré une différence de variation très modeste du score relatif à l'endormissement.

Le Service Médical Rendu attribué à cette spécialité est faible. Son maintien est lié à l'appréciation de la mesure de l'impact de l'utilisation de CIRCADIN sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France (66).

9. Antihistaminiques sédatifs ayant une AMM dans l'insomnie: (67)

A. Introduction :

Le berceau de la notion d'antihistaminique fut le laboratoire Fourneau à l'institut Pasteur. Les premières réalisations pratiques sortirent des usines de la société Rhône-Poulenc. (68)

B. Molécules :

alimémazine Théralène®, doxylamine Donormyl®-Lidene®-Noctyl®, prométhazine Phenergan®.

C. Mécanisme d'action :

Ce sont des inhibiteurs compétitifs de l'histamine au niveau des récepteurs H1, ils possèdent également une activité anticholinergique.

D. Pharmacocinétique :

Ces anti H1 ont une résorption supérieure à 80 %, cependant la biodisponibilité n'est que de 25% à cause d'un effet de premier passage hépatique important. Ces molécules possèdent une demi-vie relativement longue entraînant donc un effet résiduel important en journée.

E. Effets indésirables et contre-indications :

Les principaux effets indésirables retrouvés sont une somnolence diurne, un effet atropinique caractérisé par une sécheresse buccale, une constipation, des troubles de l'accommodation et des confusions.

Ces molécules sont contre-indiquées en cas de :

- Glaucome par fermeture de l'angle et de troubles la prostate du fait de l'effet atropinique,
- Insuffisance respiratoire par leur effet dépresseur central.

10. *Benzodiazépines et apparentées indiquées dans l'insomnie:*

En 1891, fut synthétisée la première benzodiazépine par Auwers et Meyenburg. Ces travaux furent rapidement abandonnés avant d'être repris dans les années 50, où leurs effets anxiolytiques furent mis en évidence. La première BZD fut commercialisée en 1961 sous le nom de Librium (chlodiazépoxyde) puis suivie en 1964 par le Valium (diazépam). A la fin des années 80, apparurent des molécules apparentés au BZD : la zopiclone et le zolpidem.

Suite au rapport Legrain en 1989 qui concluait à une consommation trop importante ainsi qu'à un renouvellement « routinier » des BZD, apparaît en Octobre 1991 un arrêté limitant la durée de prescription des BZD à 4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les BZD anxiolytiques. (69)

A. Molécules :

Les BZD ont une structure de base, représentée par la figure 20, qui est la 1,4-benzodiazépine composée d'un noyau hétérocyclique à 7 atomes dont deux sont occupés par des atomes d'azotes.

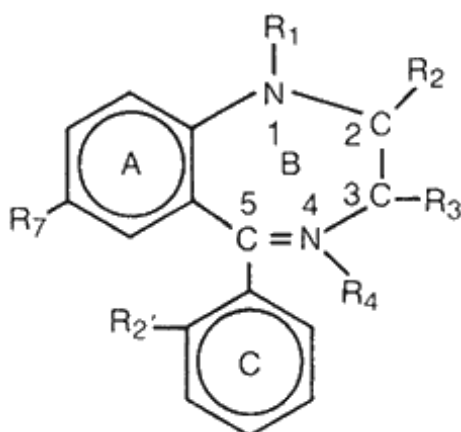


Figure 20 Structure de base d'une benzodiazépine : (70)

Liste exhaustive des anxiolytiques représentés par le tableau 2 selon le rapport de l' HAS de 2013 :

Substance active	Nom des spécialités	Année d'AMM	Classe	Demie-vie (H)
Alprazolam	Xanax	1982	anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil	1974	anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	tranxène	1974	anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	anxiolytique	73-119
lorazépam	Temesta	1977	anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta	1968	anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia	1975	anxiolytique	1,3

Tableau 2 liste des BZB anxiolytiques selon le rapport de l'HAS de 2013

(71)

Liste exhaustive des hypnotiques représentés par le tableau 3 selon le rapport de l'HAS de 2013 :

Estazolam	Nuctalon	1977	hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	hypnotique	3,3-14,8
Lormetazépan	Noctamide	1987	hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel	1986	hypnotique	1-4
Nitrazépan	Mogadon	1965	hypnotique	17-48
Témazépan	Normison	1981	hypnotique	3-13

Tableau 3 liste des BZD hypnotiques selon le rapport de l'HAS de 2013

(71)

Le tableau 4 met en évidence les molécules apparentées aux BZD :

Zolpidem	Stilnox	1987	hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane	1984	hypnotique	5

Tableau 4 liste des BZD apparentés selon le rapport de l'HAS de 2013

(71)

B. Mécanisme d'action :

Les BZD se fixent spécifiquement sur le récepteur GABA-A (récepteur canal Chlore). Le site de fixation des BZD sur ce récepteur est appelé sous unité alpha. Ce récepteur comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlore dont l'ouverture est contrôlée par le GABA. Les BZD peuvent donc moduler l'ouverture de ce canal et ainsi provoquer la facilitation de la transmission du GABA. Deux molécules de GABA fixées entraînent

l'ouverture du canal et donc la pénétration par les ions chlore et une hyperpolarisation de la cellule. Un excès de GABA désensibilise les récepteurs. Les BZD sont des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur son récepteur GABA-A. L'ouverture du canal chlore, permettant l'entrée de chlore, provoque un effet anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant et amnésiant. (72,73)

Toutes les BZB possèdent ces propriétés. On peut distinguer d'une part les BZD à finalité hypnotique qui sont à prendre le soir au coucher pour favoriser le sommeil et dont l'apparition de l'effet est rapide et la demi-vie courte et d'autres part les BZD à fonction anxiolytique utilisées au cours de la journée et de la nuit pour lutter contre l'anxiété.

C. Pharmacocinétique :

La résorption des BZD est rapide, elles sont fortement liées aux protéines plasmatiques et le pic plasmatique est obtenu entre 30 minutes et 3 heures. Les BZD sont métabolisées au niveau hépatique par oxydation et glycuconjugaison. (72,73)

D. Effets indésirables et contre-indications (74) :

Les BZD peuvent provoquer des effets secondaires plus ou moins importants selon la dose prise et la sensibilité individuelle du patient.

a) Effets indésirables, mise en garde, précautions particulières d'emploi, et contre-indications :

Les effets indésirables que peuvent engendrer les BZB sont multiples :

- Amnésie antérograde qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement avec la dose,
- Altération des fonctions motrices psychomotrices pouvant survenir dans les heures

suivant la prise,

- Troubles du comportement correspondant à un syndrome associant des troubles du comportement, de la mémoire, une altération de l'état de conscience, une irritabilité, une agressivité et une agitation,
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- Sensations ébrieuses, céphalées,
- Baisse de la vigilance, voire somnolence,
- Ataxie, confusion,
- Insomnie, cauchemars, tension,
- Modification de la libido,
- Eruptions cutanées, prurigineuses ou non,
- Hypotonie musculaire, asthénie,
- Diplopie.

Une tolérance est caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. La tolérance peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.

Une dépendance lors d'une utilisation prolongée peut survenir.

L'arrêt du traitement par une BZD même à posologie normale peut entraîner un phénomène de sevrage. On peut donc observer une insomnie, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, une tension musculaire et une irritabilité. Le syndrome de sevrage peut se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Cependant il faut distinguer le syndrome de sevrage du phénomène de rebond, qui lui est transitoire et caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une BZD.

Les BZD sont contre-indiquées en cas de :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique,
- Myasthénie.

b) Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) :

Une étude a été réalisée concernant le nombre d'effets indésirables graves pour lesquels au moins une BZD a été rapportée en « suspect ». Il s'agit d'un travail réalisé à partir de notification spontanée auprès des Centres régionaux de pharmacovigilance.

On parle d'effet indésirable grave lorsqu'il répond à l'un des critères suivant :

- A entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- A entraîné une anomalie ou une malformation congénitale,
- A entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- A entraîné un décès,
- Est susceptible de mettre la vie en danger,
- Est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

Des BZD sont présentes dans environ 50% des effets indésirables graves rapportés dans la BNPV.

Concernant les BZB anxiolytiques et hypnotiques, les effets indésirables graves sont le plus souvent des affections psychiatriques et des affections du système nerveux, ainsi que des chutes et malaises.

Les affections du système nerveux représentent 23% des effets indésirables graves pour les BZD anxiolytiques et 20 % pour les BZD hypnotiques. On y retrouve principalement des cas de somnolence : 23.8% pour les anxiolytiques et 23.9% pour les hypnotiques, des cas de comas : 17.7% pour les anxiolytiques et 18.2% pour les hypnotiques, des cas de pertes de conscience : 5.7% pour les anxiolytiques et 5.5% pour les hypnotiques.

Les affections psychiatriques, quant à elles, représentent 12% des effets indésirables graves pour les BZD anxiolytiques et 16 % pour les BZD hypnotiques. On y retrouve principalement des états confusionnels : 32.1% pour les anxiolytiques et 27.8% pour les hypnotiques, des cas d'agitation : 7.4% pour les anxiolytiques et 7.7% pour les hypnotiques, des cas de désorientation : 5.5% pour les anxiolytiques et 5.9% pour les hypnotiques, des cas de pharmacodépendance : 5.3% pour les anxiolytiques et 7.3 % pour les hypnotiques, des cas d'usage abusif : 4.6% pour les anxiolytiques et 5.3% pour les hypnotiques, des cas d'hallucinations : 4.5% pour les anxiolytiques et 9% pour les hypnotiques.

11. Les thérapies cognitives et comportementales :

A. Présentation des thérapies cognitives et comportementales :

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a pour particularité de s'attaquer aux difficultés des patients via des exercices pratiques qui sont centrés sur les symptômes perçus et observables et par un accompagnement du thérapeute qui intervient sur des processus cognitifs.

B. Différentes méthodes utilisées (75) :

Une fois que le diagnostic d'insomnie primaire ou sans comorbidité a été posé, le médecin peut proposer une thérapie cognitivo-comportementale. Son approche ainsi que ses objectifs ont bien été décrits dans un article (13).

Des preuves d'efficacité ont été apportées parmi les méthodes suivantes :

– Le contrôle du stimulus :

Le principe du traitement par le contrôle des stimuli repose sur l'hypothèse que les insomniaques ont développé une association négative entre, d'une part, l'environnement ou les situations propices au sommeil et, d'autre part, la difficulté à s'endormir ou à rester endormi. Dans ces conditions, la chambre à coucher ou le lit deviennent des stimuli contribuant à rester éveillé. Les personnes éprouvent surtout des difficultés à s'endormir ou à retrouver le sommeil s'ils se réveillent au cours de la nuit.

Le but du traitement par contrôle du stimulus est finalement de rétablir le lien entre la chambre à coucher ou l'heure du coucher, ou le coucher lui-même et un endormissement rapide.

Le traitement est basé sur 5 règles qui sont :

- Se coucher dès l'envie de dormir,
- n'utiliser le lit et la chambre que pour le sommeil,
- se lever et aller dans une autre pièce en cas d'éveil en 15 à 20 minutes, et retourner se coucher que lorsque l'envie de dormir apparaît,

- se lever à la même heure tous les jours quelle que soit la durée du sommeil,
- éviter de faire la sieste dans la journée.

– La restriction de sommeil :

Le traitement repose sur la constatation que, du fait de leur insomnie et pour compenser leur manque de sommeil, certains insomniaques passent plus de temps dans leur lit. Le temps passé dans leur lit devient supérieur au besoin réel de sommeil. Cela se traduit par une inadaptation entre le temps passé au lit et le temps de sommeil. Le pourcentage entre le temps de sommeil et le temps passé au lit représente l'efficacité du sommeil. Cette approche thérapeutique est particulièrement indiquée pour les patients dont l'efficacité du sommeil est initialement inférieure à 85%. En pratique, la tenue d'un agenda du sommeil pendant au moins deux semaines permet d'évaluer l'efficacité du sommeil. Si l'efficacité est inférieure à 85%, la consigne est de limiter strictement le temps passé au lit au temps de sommeil avec deux réserves : d'une part, le temps passé au lit ne doit jamais être inférieur à cinq heures, d'autre part, la diminution de temps passé au lit peut se faire en retardant l'heure du coucher et non en se levant plus précocement. Dès que le patient commence à dormir plus de 85% du temps passé au lit, ce dernier peut être progressivement augmenté, par tranche de 15 minutes. Lorsqu'il n'y a plus d'augmentation du temps de sommeil, le temps passé au lit est alors stabilisé. Chez certains insomniaques, cette technique entraîne au début une privation de sommeil et dans ces conditions, il est courant qu'ils se plaignent de somnolence, de fatigue, ou d'irritabilité en cours de journée. Certains patients peuvent bénéficier, en début de traitement, d'une courte sieste pendant la journée.

L'efficacité de cette technique de restriction du sommeil est maximale chez les patients avec un sommeil initialement fragmenté mais si le patient évolue vers une perturbation importante de son sommeil, le traitement doit être interrompu.

– La relaxation musculaire progressive :

L'intérêt de la relaxation dans l'insomnie chronique repose sur le fait que la tension liée à l'anxiété, qu'il s'agisse d'une tension physique ou psychologique, inhibe les processus d'endormissement et de maintien du sommeil. L'objectif de la relaxation est de réduire cette

tension et cette anxiété liées au sommeil. On regroupe dans cette catégorie de traitements des techniques de relaxation qui peuvent être physique ou mentale, comme le training autogène de Schultz, la relaxation musculaire progressive de Jacobson ou des techniques fondées sur l'imagerie mentale. Il s'agit également de technique de biofeedback. Certaines techniques de méditation, comme le yoga, la sophrologie ou l'hypnose, qui permettent de diminuer l'activation cérébrale qui perturbe l'endormissement, sont également efficaces chez certains insomniaques. Les techniques de relaxation sont utiles tant pour l'endormissement que pour le maintien du sommeil. Toutes les techniques exigent néanmoins un entraînement régulier pendant plusieurs semaines avec un professionnel spécifiquement formé.

– Les règles d'hygiène du sommeil :

Ces règles peuvent être recommandées à tous les individus, qu'ils aient ou non des problèmes de sommeil. Le patient, guidé par le clinicien, peut facilement appliquer ces règles. Elles sont simples et ne requièrent pas, de la part du clinicien, de formation spéciale pour leur utilisation. La seule précaution à prendre est de ne pas les instaurer toutes en même temps, mais plutôt de les introduire de façon progressive à chaque consultation. De cette manière le patient peut finalement identifier les facteurs d'hygiène du sommeil qui ont un impact réel sur son sommeil. Les règles à suivre sont en résumé d'avoir des horaires de sommeil réguliers, d'éviter la sieste, d'éviter la caféine et les excitants, de proscrire l'alcool et la nicotine, de réaliser des exercices physiques au bon moment de la journée, de respecter des règles alimentaires et de respecter l'environnement du sommeil.

– L'intention paradoxale :

Elle est fondée sur le fait que les efforts faits par le sujet pour s'endormir vont à l'encontre du but recherché. L'objectif de la méthode est donc de détourner l'attention du sujet en lui demandant de faire des efforts pour ne pas s'endormir.

C. Evaluation des TCC :

Deux méta-analyses (76) apportent la preuve de l'efficacité des TCC dans le traitement des insomnies. La première méta-analyse a consisté en l'évaluation de 59 études sur un total de 2 102 patients souffrant d'insomnie chronique. Celle-ci permet de conclure que les techniques comportementales de contrôle du stimulus et de restriction du sommeil sont les méthodes les plus efficaces en thérapie simple, tandis que les règles d'hygiène du sommeil ne sont pas efficaces en monothérapie. De plus l'amélioration des troubles est constatée sur une période de 6 mois (17).

La seconde méta-analyse (76) a évalué les effets des différentes techniques de TCC sur un total de 1 907 patients souffrant d'insomnie chronique inclus dans 66 études. L'âge moyen, étant de 42 ans et la durée moyenne de l'insomnie de 11 ans. Le constat est fait que quelle que soit l'association de techniques de TCC, la technique de contrôle du stimulus est celle qui apporte le plus de bénéfice, seule ou combinée, chez le patient souffrant d'insomnie chronique.

Plusieurs études ont comparé les TCC avec une prise en charge pharmacologique et toutes concluent à la même efficacité à court terme (inférieur à 5 semaines) des 2 stratégies. Les TCC étant néanmoins associés avec une plus grande réduction de la latence d'endormissement. Une étude randomisée contrôlée contre placebo a évalué de manière séparée et combinée les effets des TCC et du zolpidem sur 63 adultes souffrants d'insomnie d'endormissement. Les résultats mettent en évidence que l'association de la TCC avec un hypnotique n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la TCC seul en terme de latence d'endormissement.

12. Conclusion :

La diminution de la consommation d'hypnotiques représente un objectif majeur depuis la parution du rapport Legrain en 1989 qui concluait à une consommation trop importante d'hypnotiques en France et dénonçait un renouvellement « routinier » des prescriptions. Une première réglementation a vu le jour en 1991 afin de limiter la durée des prescriptions de ces médicaments (4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques). En 1993, dans le cadre de la médicalisation de la maîtrise des dépenses de santé, le système des Références Médicales Opposables (RMO) fut élaboré et appliqué en 1995. Ces références spécifient qu'il n'y a pas lieu d'associer deux anxiolytiques dans le traitement de l'anxiété ou deux hypnotiques, elles préconisaient le respect des durées de prescription de 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et de 2 à 4 semaines pour les hypnotiques et la réévaluation régulière avant reconduite du traitement ; de plus les posologies utilisées doivent être minimales efficaces et ne pas dépasser les doses recommandées. Ces références ne sont plus opposables depuis l'année 2000 mais elles restent des recommandations de bonne pratique et sont toujours d'actualité.

Au 1^{er} décembre 2014, le taux de remboursement des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées est passé de 65 à 15%. Cette baisse avait été préconisée par la Commission de la transparence de l'HAS en raison d'un intérêt thérapeutique limité et du constat d'un mésusage.(77)

Ainsi face à ces risques, un des enjeux de santé publique actuel est d'obtenir une diminution des consommations de benzodiazépines et apparentés dans cette population croissante représentant actuellement 16,5% de la population française.

III. UNE ETUDE DANS LES PAYS DE LA LOIRE :

1. Présentation de l'addictovigilance et des missions du CEIP :

Apparu dans les années 1990, en raison de la trop grande consommation en psychotropes des français, les CEIP sont aujourd'hui au nombre de 13 : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers, et Toulouse (78).

L'addictovigilance se traduit principalement par l'évaluation et la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac, le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes et la diffusion d'alertes.

Rappelons que la France est le seul pays européen à posséder un véritable réseau spécialisé pour l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives.

2. Etude hypnosis :

A. Objectifs et critères de jugement :

a) Objectif et critère principal d'évaluation :

L'objectif principal était d'identifier les substances médicamenteuses ou non, utilisées à visée hypnotique :

- Allopathie, phytothérapie, homéothérapie, aromathérapie etc....,
- Substances licites (alcool),
- Substances illicites (cannabis etc...).

b) Objectifs et critères secondaires d'évaluation :

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les consommations de médicaments ou de substances illicites.

B. Méthodologie :

Un comité de pilotage pluridisciplinaire, réunissant pharmacologues, méthodologistes et attachés de recherches cliniques, a été constitué afin d'assurer la construction, la mise en place et le suivi du projet.

Ce comité de pilotage s'est réuni à plusieurs reprises à chaque étape de la construction méthodologique de l'étude et des outils d'évaluation. Il a continué à se réunir régulièrement afin de veiller au bon déroulement en cours d'étude.

La recherche présente le design suivant :

- Etude pharmaco-épidémiologique,
- Etude descriptive,
- Etude observationnelle,
- Etude multicentrique,
- Etude transversale.

Durée et calendrier de l'étude :

L'étude a été mise en place au cours du dernier trimestre 2014,

L'inclusion et l'évaluation des sujets ont été réalisées au cours de l'année 2015,

L'inclusion des sujets dans l'étude s'est déroulée sur une période continue de 6 mois durant le stage officinal des étudiants de 6^{ième} année appartenant au UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers. Une évaluation unique des critères de jugement a été réalisée le jour même de l'inclusion.

L'analyse des données et la diffusion des résultats a eu lieu dès juin 2015.

L'ensemble des officines accueillant un étudiant de 6^{ième} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers en stage a participé à l'étude.

C. Population étudiée :

a) Description de la population et recrutement des sujets :

La population étudiée comprend tous les patients majeurs se présentant à l'officine pour un conseil ou une délivrance d'ordonnance.

Le recrutement s'effectue au comptoir, par le stagiaire (étudiant en 6^{ième} année), jusqu'à atteindre le nombre de 5 patients inclus consommant des médicaments allopathiques ou des substances illicites à finalité hypnotique.

b) Critères d'inclusion :

Tous les patients majeurs se présentant à l'officine pour un conseil ou une délivrance d'ordonnance, maîtrisant la langue française et acceptant de répondre au questionnaire seront inclus dans l'étude.

c) Critères d'exclusion :

Les patients mineurs et les patients n'étant pas en mesure ou refusant de répondre aux questions n'ont pas été inclus dans l'étude.

D. Déroulement de l'étude :

a) Présentation générale de la recherche :

Cette étude repose sur une évaluation unique de chaque patient inclus. Le patient sera ainsi sollicité pour répondre à un questionnaire lorsqu'il se présente à l'officine.

b) Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l'étude :

La coordination scientifique et opérationnelle de l'étude a été assurée par les professionnels du CEIP-A du CHU de Nantes. Ils ont eu pour mission de diriger et surveiller le bon déroulement de l'étude.

Ce sont les étudiants en 6^{ième} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers effectuant leur stage en officine qui ont été chargés de recueillir les données de l'étude. Pour ce faire, tous les étudiants :

- ont été sensibilisés à la problématique et informés de la mise en place de l'étude,
- ont bénéficié d'une formation sur le questionnaire et la manière dont il doit être renseigné avec le patient lors des séances d'enseignement dirigé inhérentes à leur formation et organisées par les professionnels du CEIP-A impliqués dans cette étude.

Les étudiants ont été régulièrement en contact avec les coordinateurs de la recherche afin d'assurer la qualité de la recherche tout au long de la période d'étude.

c) Déroulement et conduite des évaluations :

Il s'agit d'une évaluation unique pour chaque patient inclus sous forme d'hétéro questionnaire (annexe 1) encadré par un étudiant de 6^{ième} année sensibilisé et formé comme décrit ci-dessus.

Les étapes suivantes ont été effectuées par l'étudiant de 6^{ième} année dans toutes les officines accueillant un stagiaire. L'étudiant a dû mener ce travail que si les conditions de discrétion et

de confidentialité de l'entretien pouvaient être assurées :

- Accueil au comptoir des patients venant pour un conseil ou une délivrance d'ordonnance.
- Identification des sujets à inclure après vérification des critères d'inclusion.
- Information orale sur l'étude et recueil de l'accord oral de participation. Le patient a été informé de l'utilisation des données pour la recherche et a pu à tout moment refuser d'y participer. Le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire a tenu lieu de consentement. La participation du patient a été notifiée dans son dossier pharmaceutique le cas échéant.
- Invitation à s'isoler du comptoir pour assurer la confidentialité des données recueillies.
- Passation du questionnaire avec le stagiaire. Ni le nom, prénom ou la date de naissance ne seront renseignés sur le questionnaire afin de garantir l'anonymat des données recueillies.
- En cas de consommation de substances médicamenteuses ou non à visée hypnotique la fiche de notification officielle de l'ANSM (annexe 2) a été complétée de manière anonyme (ni le nom, prénom ou date de naissance n'y seront renseignés).
- Après avoir complété 5 fiches de notification ANSM (c'est à dire 5 patients pour qui la consommation de substances médicamenteuses ou non à visée hypnotique est positive), l'étudiant a adressé l'ensemble des documents complètement anonymes au CEIP-A qui fut chargé du traitement des données.

L'évaluation a eu lieu dans un local adapté à la confidentialité pour chaque officine.

Le temps de passation du questionnaire est évalué à 5 minutes.

L'évaluation a été adaptée au patient. Une attention toute particulière a été donnée à la bonne compréhension des questions par le patient qui ont été reformulées si nécessaire.

d) Outil d'évaluation de l'étude :

Un questionnaire (en annexe) ad hoc a été construit et validé par le comité de pilotage reprenant les variables ci-dessous :

- Données socio-démographiques : âge, sexe, situation professionnelle actuelle, logement, situation familiale, mode de vie.
- Données socio-démographiques de la pharmacie : typologie générale à préciser.
- Evaluation de la consommation de substances à visée hypnotique : réalisée sur la base de la réponse à la question : « Prenez-vous quelque chose pour vous aider à dormir ? »
- Evaluation d'une consommation problématique de médicament ou substance illicite : formulaire officiel de déclaration de pharmacodépendance.

La fiche de notification ANSM a été complétée à la condition que l'étudiant ait identifié une consommation de substances médicamenteuses ou non à visée hypnotique. Ce document officiel est déjà utilisé en pratique courante pour signaler un cas d'abus et de pharmacodépendance et a permis d'obtenir l'exhaustivité des informations recueillies sur la consommation du patient.

De plus, le remplissage de ce document par le stagiaire avait pour but de le familiariser avec l'outil de notification officielle des cas de pharmacodépendance.

La consommation problématique d'une substance et donc sa dépendance, est défini selon le DSM IV par l'apparition d'au moins 3 critères sur 7.

Le premier critère est la tolérance qui nécessite d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. Le second critère est le sevrage qui correspond à une modification comportementale à la suite d'une diminution des concentrations du produit. Le troisième critère correspond au fait que les doses et à la durée soient supérieures à ce qui avait été prévu. Le quatrième critère met en évidence un désir d'arrêter ou des tentatives infructueuses d'arrêt. Le cinquième critère évalue le temps passé pour obtenir le produit. Le sixième critère met en évidence des problèmes relationnels ou professionnels. Pour finir le dernier critère correspond à une persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par cette consommation (79).

Le CEIP-A de Nantes a inclus un autre critère qui évalue le caractère de transgression pour obtenir le produit.

Seuls les 7 critères du DSM IV ont été pris en compte pour évaluer les consommations problématiques.

E. Recueil et traitement des données :

a) Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé sur des questionnaires en format papier par un étudiant stagiaire de 6^{ième} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers préalablement formé à l'étude. Le recueil des informations a été réalisé dans un espace éloigné du comptoir et garantissant la confidentialité des données recueillies.

Une fois les 5 fiches de notification ANSM complétées, l'ensemble des questionnaires papier remplis par chaque étudiant de 6^{ième} année, a été retourné au CEIP-A afin de procéder au traitement des données.

b) Saisie, contrôle et traitement des données :

L'ensemble des étapes du traitement des données (création de la base de saisie, saisie et analyse des données) a été réalisé par les membres du CEIP participant à l'étude.

Une base de données informatiques ad hoc type Excel a été créée à l'image du questionnaire. La saisie des données sur la base informatique a eu lieu lorsque le recueil fut terminé. Le CEIP-A de Nantes a été également responsable du contrôle qualité des données de l'étude.

Codage des données :

Les données recueillies dans cette étude sur les questionnaires comme sur la base de données informatiques, ont été totalement anonymes. Aucune donnée permettant d'identifier les sujets ayant participé à l'étude ne figure sur le questionnaire. Aucun codage des données n'est nécessaire.

Les questionnaires n'ont été numérotés que lors de la saisie informatique des données (selon un ordre arbitraire), afin de pouvoir retourner aux données originales si besoin lors de l'analyse.

Archivages des données :

Les questionnaires en format papier sont conservés au CEIP. La base de données informatique n'est accessible qu'aux membres du CEIP impliqués dans l'étude.

Les fichiers informatiques de données ont été sauvegardés et conservés par le CEIP-A de Nantes pour la durée légale d'archivage.

Une base de données regroupant toutes les informations des variables des données correspondant aux informations récoltées à l'aide du questionnaire a été créée.

Les données analysées sont les suivantes :

Les variables concernant le patient sont:

- Variables quantitatives :

La variable **âge** représente l'âge des patients en année.

La variable **durée** indique la durée de consommation de la molécule.

- Variables qualitatives :

La variable **sexe** a deux catégories : le 0 représente les hommes et le 1 représente les femmes.

La variable **situation professionnelle** a six catégories : le 1 représente les étudiants, le 2 représente les salariés, le 3 représente ceux en recherche d'emploi, le 4 représente les retraités, le 5 représente les femmes au foyer, et le 6 représente ceux qui ne sont pas représentés dans les catégories précédentes.

La variable **statut marital** a quatre catégories : le 1 représente les célibataires, le 2 représente les couples, le 3 représente les patients marié(e)/pacsé(e), le 4 représente les personnes divorcé(e).

La variable **enfant** est binaire : le 0 représente les personnes sans enfant, le 1 représente les parents.

La variable **mode de vie** est quaternaire : le 1 représente les personnes seules, le 2 représente les personnes vivant en colocation, le 3 représente les personnes vivant en concubinage, le 4 représente les personnes vivant chez leurs parents.

La variable pharmacie est divisée, d'une part en **typologie générale** avec un choix binaire : le 0 représente les pharmacies urbaines et le 1 représente les pharmacies rurales et d'autre part

une **précision** concernant les pharmacies avec un choix quaternaire : le 1 représente les pharmacies en hyper centre, le 2 représente les pharmacies en zone touristique, le 3 représente les pharmacies en centre commercial, le 4 représente les pharmacies isolées.

Les variables concernant le médicament sont :

La variable **que prenez-vous pour dormir** a été codifiée de la manière suivante : le 1 représente l'homéopathie, le 2 représente la phytothérapie, le 3 représente les médicaments, le 4 représente les substances illicites, le 5 représente les « autres ».

La variable **effet(s) recherché(s)** a été codifiée de la manière suivante : le 1 représente les patients voulant s'endormir plus vite, le 2 représente les patient voulant se réveiller plus tard, le 3 représente les patients voulant allonger leur durée de sommeil, le 4 représente les patients voulant réduire leur anxiété, le 5 représente les « autres ».

Les variables concernant l'évaluation de la consommation problématiques sont :

L'item 1 évaluant la tolérance a deux catégories où le 0 représente une absence de tolérance et le 1 une tolérance.

L'item 2 évaluant les symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter a quatre catégories où le 0 indique une absence de syndrome de sevrage, le 1 représente la présence d'un syndrome de sevrage, le 2 représente les patients n'ayant jamais arrêté leur traitement, le 3 représente les patients n'ayant pas renseigné cet item.

L'item 3 évaluant les doses supérieures ou la durée supérieure à ce qui était prévu représente la dose supérieure ou la durée supérieure à ce qui avait été prévu. Cet item est codé de la façon suivante : le 0 représente le respect de la dose et durée, le 1 représente le non-respect de la dose et/ou durée, le 2 représente les patients n'ayant pas renseigné cet item.

L'item 4 montrant un désir ou un essai infructueux d'arrêt a cinq catégories où le 0 représente le désir d'arrêter ou de diminuer la consommation, le 1 représente une tentative d'arrêt antérieure par leur propre moyen, le 2 représente une tentative d'arrêt antérieure avec un encadrement médical.

L'item 5 évaluant le temps passé pour obtenir , consommer ou récupérer les médicaments et/ou substances a cinq catégories où le 0 représente une préoccupation pluri mensuelle, le 1 représente une préoccupation pluri hebdomadaire, le 2 représente une préoccupation pluriquotidienne, le 3 représente une absence de préoccupation, le 4 représente

les patients n'ayant pas renseigné cet item.

L'item 6 évaluant les problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation a cinq catégories où le 0 représente la présence de tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical, le 1 représente des tensions ayant engendré un arrêt de travail, un avertissement, un isolement familial ou un signalement du problème, le 2 représente les patients ayant eu une perte d'emploi, de logement, une rupture familiale complète due à leur consommation, le 3 représente une absence de problème, le 4 représente les patients n'ayant pas renseigné cet item.

L'item 7 évaluant la persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation est codé de manière ternaire : le 0 correspond à la persistance de la consommation bien que celle-ci engendre des problèmes de santé, le 1 représente l'absence de problème de santé liée à la consommation des médicaments, et le 2 représente les patients n'ayant pas renseigné cet item.

Le CEIP de Nantes a ajouté un item

L'item 8 traduisant un comportement de transgression met en évidence le comportement de transgression où le choix est binaire : 0 pour non, 1 pour oui.

c) Statistiques :

L'analyse descriptive de toutes les variables a été réalisée :

- Prévalence des consommations de chaque substance,
- Prévalence des consommations problématiques.

Une analyse comparative des groupes « consommation problématique » et « consommation non problématique » (test du Chi², comparaison de pourcentages et de moyennes) a été menée, suivie d'une analyse multivariée pour établir un lien entre le fait de présenter une consommation problématique et les variables identifiées dans l'analyse comparative (régression logistique).

Du fait de son caractère exploratoire et pour des raisons de faisabilité, c'est une période

d'inclusion qui a été choisie et non un nombre de sujets dans ce projet de recherche.

Toutefois afin d'obtenir un nombre de données exploitables sans surcharger le travail du stagiaire, un nombre de 5 fiches de notification ANSM par stagiaire a été fixé.

Dans la mesure où l'évaluation sera réalisée de manière systématique pour chaque nouveau patient sous forme d'une évaluation accompagnée par un évaluateur formé, il n'est pas prévu de données manquantes ou non valides.

Si toutefois, dans le cas où un questionnaire serait rempli de manière incomplète, c'est-à-dire s'il manquait des données, sans que cela n'altère la fiabilité et la qualité du reste de l'évaluation, les données recueillies seront traitées pour l'analyse finale. Les données manquantes ne seront pas remplacées et seront décrites en termes d'effectifs et de pourcentages correspondants.

F. Aspects administratifs et réglementaires :

a) Droit d'accès aux données et documents source :

Les données de chaque patient ne seront transmises qu'au CEIP-A de rattachement.

b) Données informatisées et soumission à la CNIL :

Les données recueillies seront totalement anonymes dès la soumission du questionnaire au patient et ne permettront pas de remonter, même indirectement, à l'identité des patients ; il n'est donc pas nécessaire de saisir la CNIL.

c) Amendements au protocole :

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modifications si nécessaire.

G. Considérations éthiques :

a) Information et consentement des sujets participants à l'étude :

En ce qui concerne le Pharmacien d'officine, responsable des pharmacies où a lieu l'étude, une lettre d'information a été transmise à chaque maître de stage pour les informer de la mise en place de cette étude au sein de leur officine par l'étudiant stagiaire qu'il a accueilli. Les coordonnées et la disponibilité des professionnels du CEIP-A y ont été rappelées.

Les étudiants de 6^{ième} année, quant à eux ont reçu une information relative aux objectifs et aux modalités pratiques de l'étude, information qui a largement été diffusée auprès de l'ensemble des étudiants lors des séances d'enseignements dirigés inhérentes à leur formation et organisées par les professionnels du CEIP-A impliqués dans cette étude.

Les sujets participants à l'étude ont été accueillis à leur arrivée au comptoir par les étudiants en 6^{ième} année. Ces derniers ont été chargés d'informer oralement les patients de la réalisation de cette étude. Les objectifs et les modalités pratiques de l'étude ont été présentés de manière claire et intelligible pour le patient. La notion de confidentialité et d'anonymat des données a été rappelée. Il a été remis au patient un exemplaire de la note à la recherche. Le patient n'a pu être inclus dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de cette notice d'information et donné son accord oral. La participation du patient à cette étude a été notifiée dans le dossier pharmaceutique du patient le cas échéant.

Le recueil écrit du consentement n'est pas exigible réglementairement pour une recherche non interventionnelle.

Dans le cadre de cette étude et au vu de son caractère anonyme, seul l'accord oral a été recueilli auprès du patient. Par ailleurs, le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire a tenu lieu de consentement.

b) Relation thérapeutique :

Cette étude n'a pas pour but de modifier la pratique médicale, ni la relation pharmacien-patient.

En effet, cette étude a été conduite en totale indépendance par rapport à la prise en charge pharmaceutique.

En cela, l'avis du Comité de Protection des Personnes n'a pas été demandé. Le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) a été consulté et a rendu un avis favorable au déroulement de cette étude.

3. Résultats :

A. La population :

Dans cette partie, nous allons décrire les caractéristiques de la population étudiée, ses modes de consommation, les éventuelles situations d'abus et de pharmacodépendance.

a) Nombre de patients :

Les étudiants de 6^{ième} année d'Angers et de Nantes ont recueilli les données concernant 671 patients, cependant 24 patients ont été exclus de l'enquête car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions. Notre population est donc de 647 patients.

L'organigramme 21 suivant représente le nombre patients ayant répondu à notre étude :

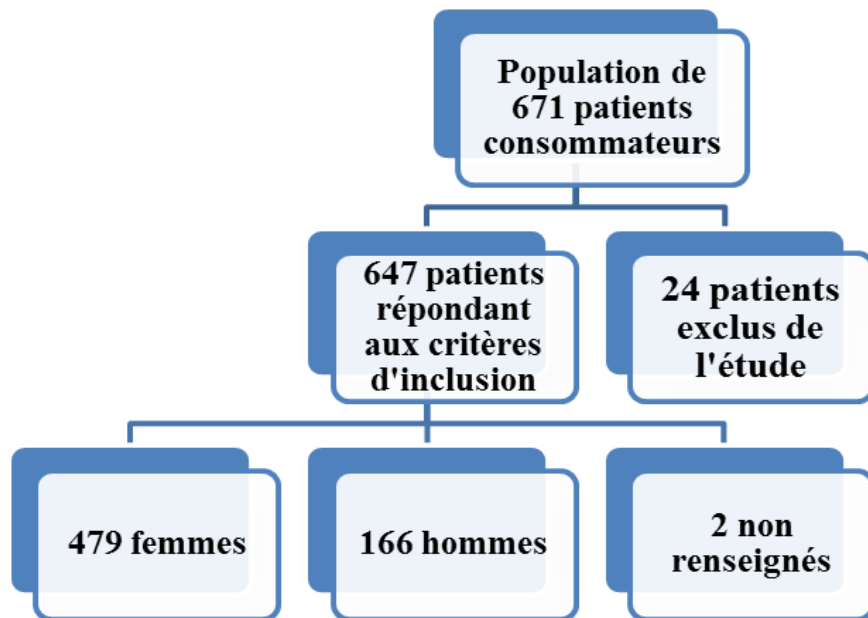


Figure 21-Organigramme représentant la population étudiée

b) Sexe :

Notre population est composée de **479 femmes soit 74,26%** et **166 hommes soit 25,74%**. Le **sexe ratio hommes/femmes est de 0,35**.

On observe une nette prédominance de femmes ayant une consommation de substances et/ou médicaments à visée hypnotique.

c) Age :

L'âge était disponible pour 641 patients sur 647. **La moyenne d'âge est de 57,98 ans, [18-96], la médiane est de 60 ans.**

272 patients ont au moins 65 ans ce qui représente 42,5% des patients et 369, soit 57,5% ont moins de 65 ans.

d) Situation personnelle et professionnelle :

Situation professionnelle :

La figure 22 suivante représente en pourcentage la situation professionnelle des patients :

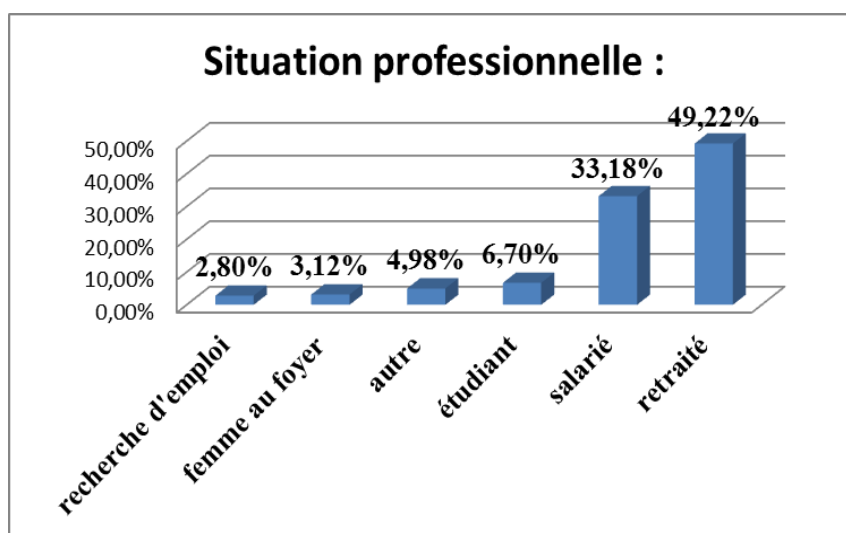


Figure 22-Schéma représentant en pourcentage la situation professionnelle de nos patients

Il apparait que la grande majorité de nos patients est constituée **de retraités et de salariés**, ce qui est cohérent avec la médiane de l'âge de 60 ans.

Situation maritale :

La figure 23 ci-dessus représente en pourcentage la situation maritale des patients :

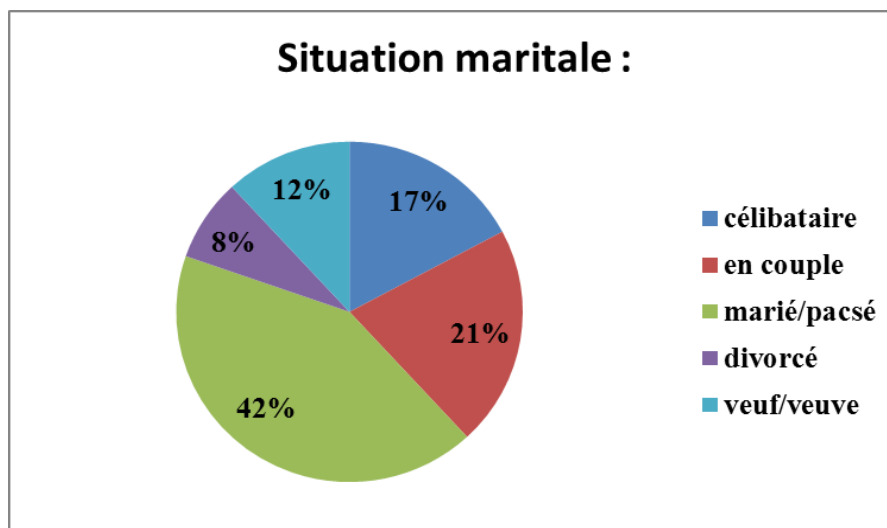


Figure 23-Schéma représentant en pourcentage la situation maritale de nos patients :

La majorité de notre effectif est **soit marié, soit en couple**. Près de 12% de notre effectif est veuf, ce qui s'explique par le fait que notre population est relativement âgée.

Enfant :

Cette variable est renseignée pour 615 patients.

428 patients sont parents, soit 69.59% de l'effectif total, et 187 patients n'ont pas d'enfant, ce qui représente 30.41%. 32 patients n'ont pas souhaité répondre à cette question.

Mode de vie :

La figure 24 suivante représente en pourcentage le mode de vie nos patients :

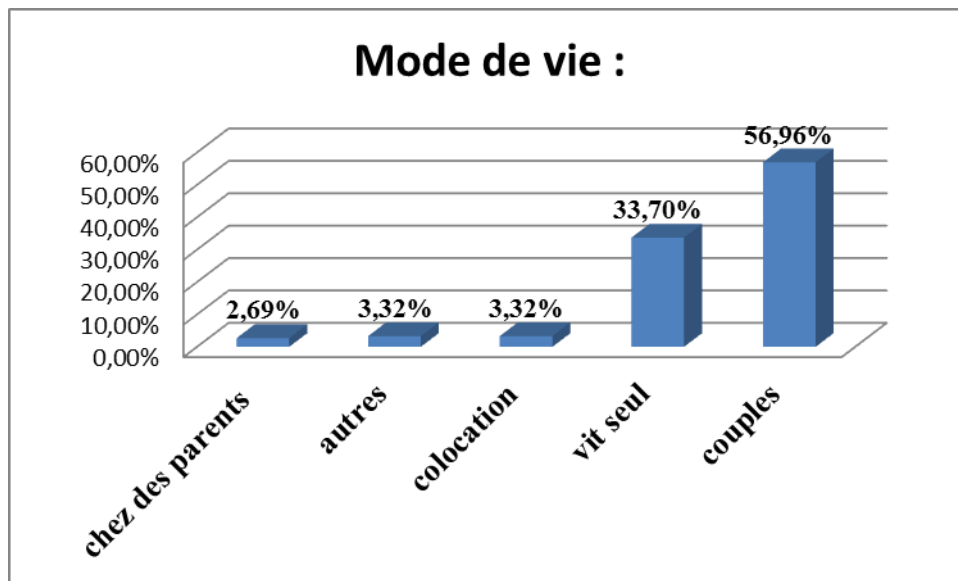


Figure 24-Schéma représentant en pourcentage le mode de vie de nos patients :

Il apparaît que la majorité de nos patients vit en concubinage ou alors seul.
15 patients n'ont pas souhaité répondre à cette question.

e) Pharmacie :

Typologie pharmacie et précision de la pharmacie :

Cette variable est renseignée pour 633 patients.

409 entretiens fiches ont été faits dans des pharmacies urbaines soit 64.61% et 224 fiches dans des pharmacies rurales soit 35.39%.

On dénombre 255 fiches patients qui ont été complétées en pharmacie d'hypercentre soit 39,78%, 151 fiches patients soit 23,56% dans des pharmacies de centre commercial, 93 fiches patients soit 14,51% ont été remplies par des pharmacies isolées, 87 soit 13,56% par des pharmacies de quartiers et pour finir 55 fiches patients ont été complétées par des pharmacies touristiques soit 8,58%.

La figure 25 ci-dessus représente la typologie des officines participant à l'étude :

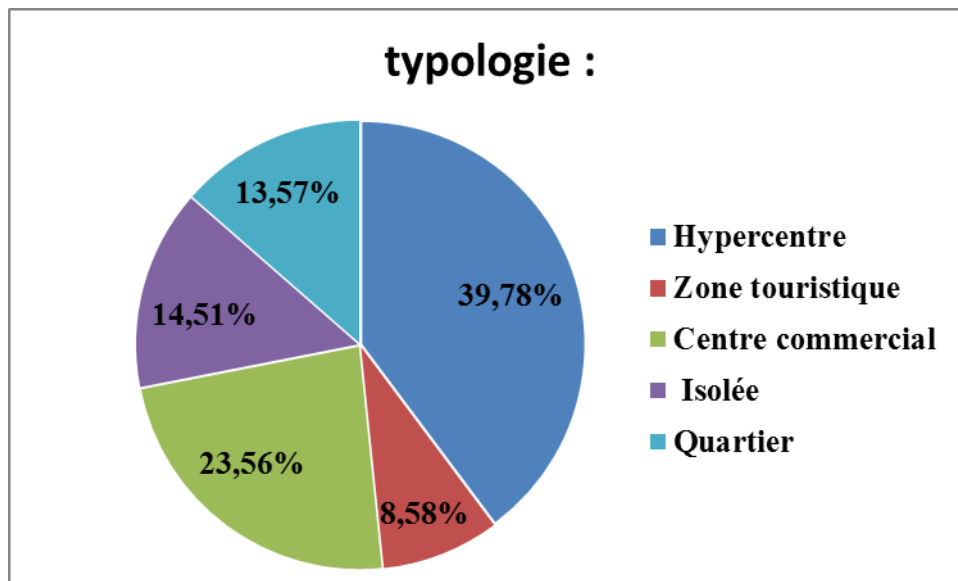


Figure 25-Schéma montrant la typologie des officines participant à l'étude :

f) Antécédent d'abus et dépendance :

La figure 26 ci-dessus représente en pourcentage les antécédents d'abus et dépendance de notre population

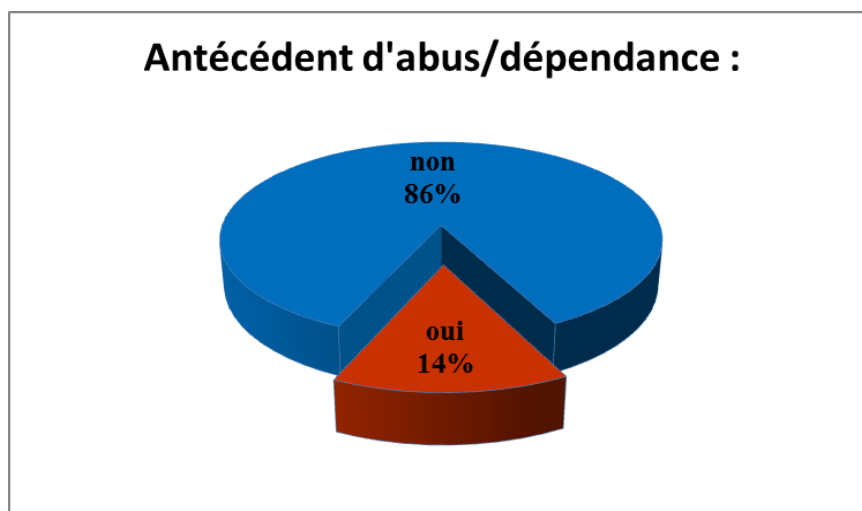


Figure 26- Schéma représentant en pourcentage les antécédents d'abus et dépendance :

Cette variable est renseignée pour 601 patients.

Dans la population étudiée, 516 patients soit 85,86% n'ont pas d'antécédent d'abus et/ou dépendance. **85 patients soit 14,14% ont déclaré avoir eu des antécédents d'abus et/ou dépendance.**

La figure 27 ci-dessus représente la distribution des substances mentionnées dans les antécédents d'abus et dépendance de la population :

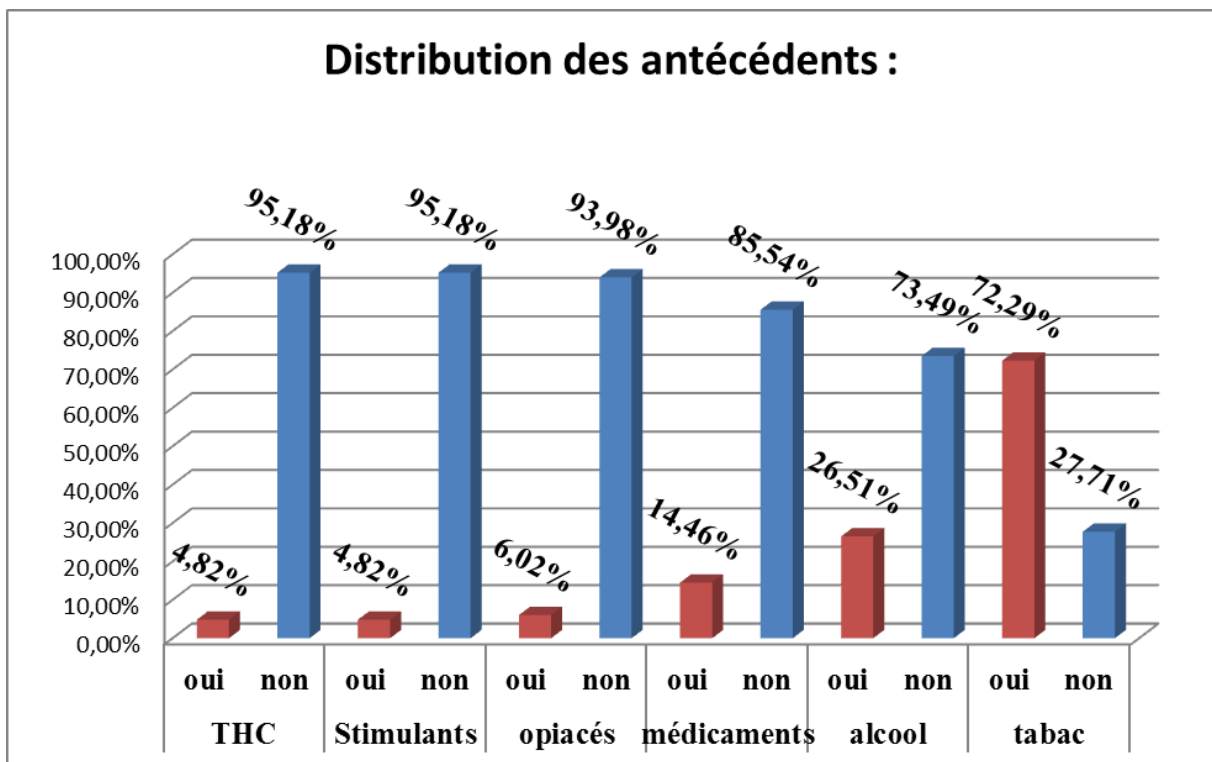


Figure 27-Schéma montrant en pourcentage la distribution des antécédents d'abus/dépendance :

La majorité des antécédents d'abus et dépendance est représentée par le tabac puis vient l'alcool.

g) Médicaments concomittants stimulants et sédatifs :

- **Pour 3 patients il y avait un médicament stimulant, soit 0.47%.** 637 patients ne prennent pas de médicaments stimulants soit 99.53% et 7 données sont manquantes.
- La figure 28 ci-dessous représente en pourcentage la prise de médicaments ayant des propriétés sédatives pris par notre effectif en plus de son traitement pour le sommeil :

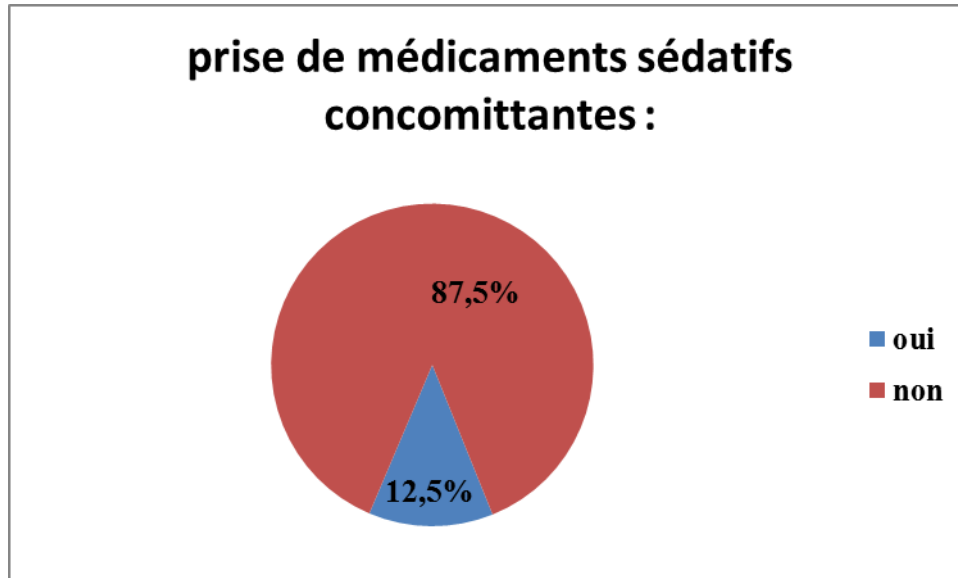


Figure 28-Schéma représentant en pourcentage la prise de médicaments sédatifs concomittants :

Il apparait que 80 patients sur 640 prennent des médicaments ayant une action sédatrice en plus de leur médicament hypnotique, ce qui représente 12.50% des patients.

h) Synthèse :

Notre population est composée au $\frac{3}{4}$ par des femmes.

La moyenne d'âge est de 58 ans et la médiane de 60ans.

Ce sont majoritairement des retraités ou des salariés qui vivent en couple ou seul.

70% de notre effectif a des enfants.

Ils fréquentent en grande partie des officines d'hyper centre.

Le principal antécédent d'abus et dépendance est le tabac.

12.5% de notre effectif consomme des médicaments ayant des propriétés sédatives en plus de leur traitement hypnotique.

B. Problématiques du sommeil :

a) Problématiques évoqués :

La figure 29 suivante montre les effets recherchés par les patients :

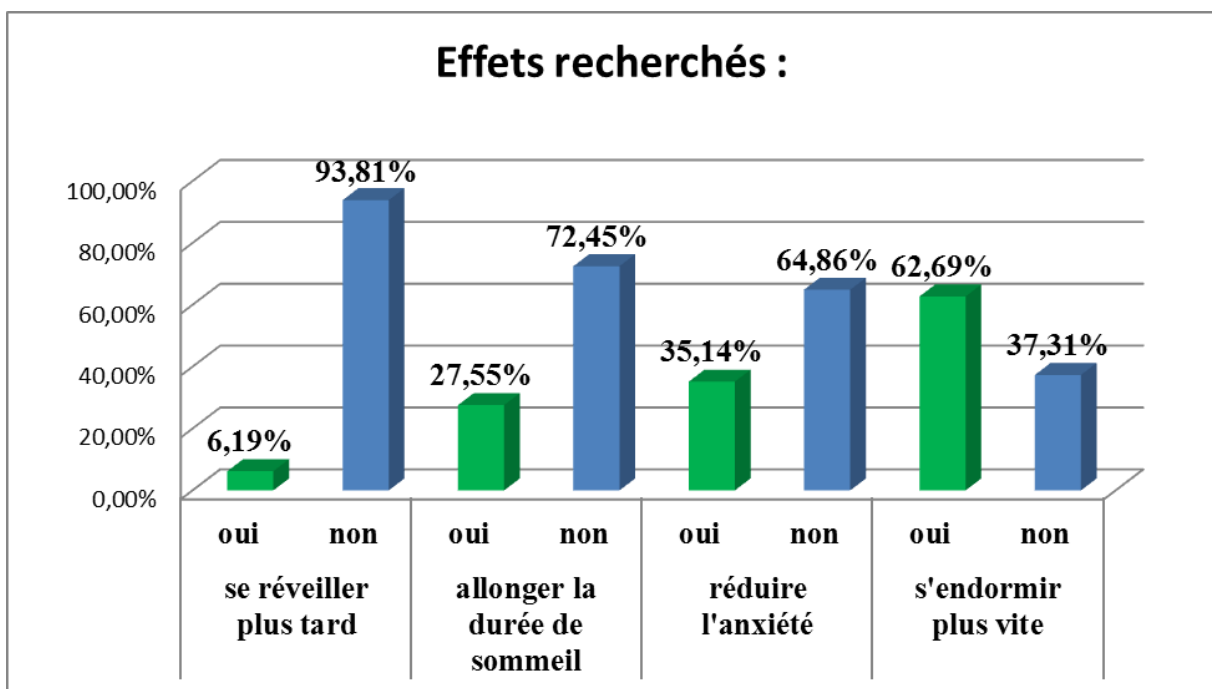


Figure 29-Schéma montrant en pourcentage les effets recherchés par notre effectif :

On remarque que le **principal effet recherché est de « s'endormir plus vite » pour 62,69% des patients**. La durée de sommeil et la réduction de l'anxiété sont également des effets recherchés à hauteur respectivement de 27,55% et 35,14%. Quant à se réveiller plus tard, cela ne préoccupe qu'un peu plus de 6% des patients.

b) Réponses pharmacologiques :

La figure 30 ci-dessous montre ce que prennent les patients à finalité hypnotique :

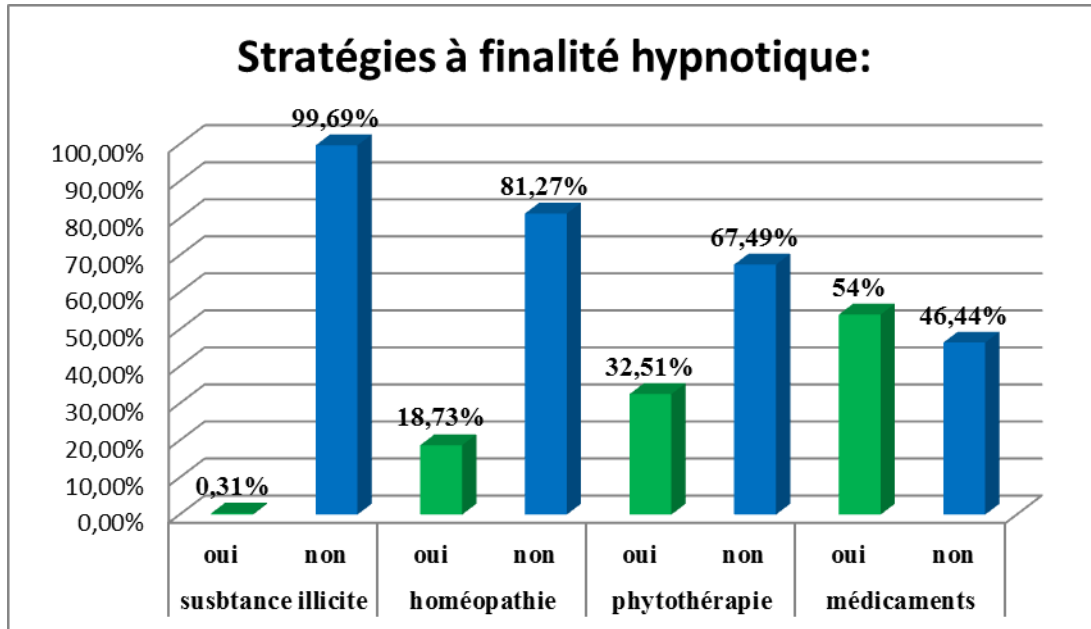


Figure 30-Schéma représentant en pourcentage les produits pris pour dormir

Il apparaît bien évidemment que le médicament est majoritairement utilisé pour répondre aux besoins des patients, cependant on remarque une place très importante pour les médecines alternatives qui sont représentées par la phytothérapie et l'homéopathie.

965 substances et médicaments ont été pris à visée hypnotique par 647 patients, ce qui donne un **ratio médicaments-substances/patient de 1,49**.

Sur les 965 médicaments et substances, il y a respectivement 422 médicaments, 540 « autres » et 3 données manquantes. Dans la catégorie « autres », on retrouve les substances licites et illicites, ainsi que les traitements homéopathiques, phytothérapeutiques et aromathérapeutiques ainsi que l'utilisation de l'oxoméazine et du paracétamol.

i. Les médicaments :

La figure 31 ci-dessous montre les classes médicamenteuses prises pour dormir :

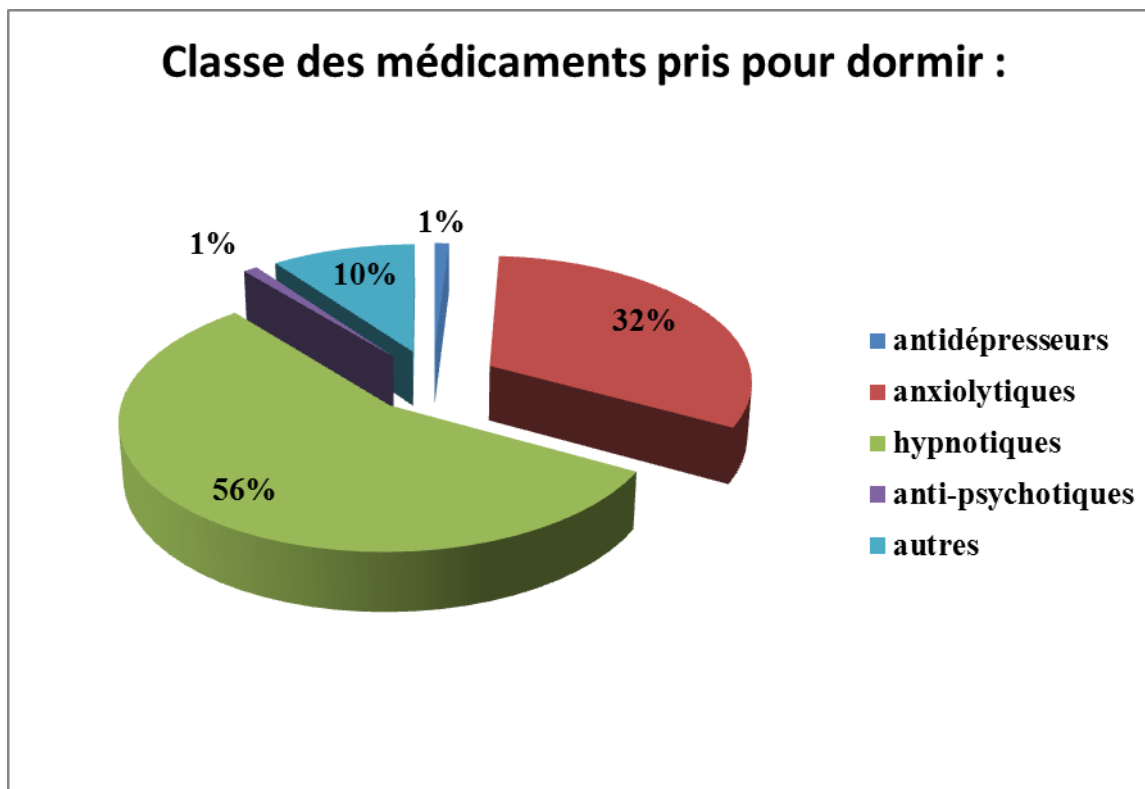


Figure 31-Classe des médicaments pris pour dormir

Parmi les 1% d'antidépresseurs soit 9 médicaments, on retrouve 2 IRSS, 4 tricycliques, et 3 autres ATD. 9 anti-psychotiques, soit 1%, à propriété anti H1 ont été comptabilisés.

Concernant les anxiolytiques, représentés à hauteur de 10.29% soit 99 médicaments, on retrouve majoritairement des BZD, au nombre de 91 et des anti H1 au nombre de 8.

Pour les hypnotiques, une fois encore, on retrouve très nettement en tête les BZD et apparentés. En effet, on en retrouve 249. Par ailleurs, il y a 56 médicaments anti H1.

Le tableau 5 ci-dessous liste les BZD utilisées :

<u>BZD (DCI) :</u>	<u>Nombre :</u>
Alprazolam	18
Bromazépam	24
Clobazam	2
Clorazépate dipotassique	1
Diazépam	2
Estazolam	4
Loflazépate	3
Loprazolam	11
Lorazépam	25
Lormétazépam	22
Nitrazépam	1
Nordazépam	1
Oxazépam	9
Prazépam	4
Témazépam	1
<i>Tétrazépam</i>	<i>1</i>
Zolpidem	122
Zopiclone	90
<u>Total :</u>	<u>341</u>

Tableau 5-Benzodiazépines utilisées à visée hypnotiques

Nous avons une différence entre les BZD anxiolytiques + hypnotiques (91+ 249 = 340) par rapport au tableau qui en compte 341. Ceci s'explique par la présence du Tétrazépam qui est utilisé par le patient à visée hypnotique alors que cette BZD (retirée du marché) est myorelaxante.

Le tableau 6 ci-dessous liste les anti H1 utilisés :

<u>Anti H1 anti-psychotique (DCI) :</u>	<u>Nombre :</u>
Cyamémazine	7
Lévomépromazine	2
<u>Total :</u>	<u>9</u>
<u>Anti H1 anxiolytique (DCI) :</u>	<u>Nombre :</u>
Hydroxyzine	8
<u>Anti H1 hypnotique (DCI) :</u>	<u>Nombre :</u>
Alimémazine	3
Doxylamine	53
<u>Total :</u>	<u>56</u>
<u>Autre Anti H1 antitussif :</u>	<u>Nombre :</u>
Oxomémazine	5

Tableau 6-Anti H1 utilisées à visée hypnotiques

ii. Autres stratégies prises pour dormir :

On recense 540 produits utilisés en vue d'un effet hypnotique :

- Phytothérapie : 228, on retrouve principalement de l'euphytose pour 82 patients et 18 patients déclarent consommer de la spasmine,
- Homéopathie : 156, on retrouve principalement coffea cruda 16, ignatia amara 16, gelsémium 18, sédatif pc 29 et passiflora composé 32,

- Psycholeptique : 57,
- Tisane : 56,
- Aromathérapie : 20,
- Magnésium : 7,
- Nourriture : 6, notamment la prise de lait le soir,
- Antitussif : 5,
- Gemmothérapie : 1,
- Antalgique : 1,
- Alcool : 1,
- BZD myorelaxante : 1,
- Phénothiazine : 1,
- THC : 1.

C. Analyse des résultats :

a) Approche de la cohérence de la réponse pharmacologique par rapport aux problématiques identifiées :

Lorsque l'on met en parallèle le besoin exprimé par le patient et la réponse thérapeutique, on observe de manière très globale qu'il y a une bonne adéquation entre l'effet recherché et la réponse. Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le principal effet recherché pour près de 70% de nos patients est de s'endormir plus vite. Il faut donc utiliser un inducteur du sommeil pour cette population. Si on considère les médicaments utilisés : on remarque que 50% patients utilisent un inducteur du sommeil, à savoir le zolpidem ou la zopiclone.

Un autre effet recherché est de réduire l'anxiété pour 35% des patients. On remarque que 27.25% des médicaments utilisés sont des anxiolytiques, ce qui semble bien répondre aux besoins des patients.

Et pour finir près de 28% des patients ont exprimé le besoin d'allonger leur durée de sommeil. Il apparaît que 29% des médicaments utilisés ont cette propriété.

Globalement, il y a une bonne adéquation entre l'effet recherché et la réponse pharmacologique.

b) Bon usage des médicaments :

On observe que sur 428 médicaments pris pour le sommeil, seuls 307 soit 71,73% ont l'AMM pour les indications suivantes : insomnie occasionnelle ou insomnie transitoire.

L'utilisation de BZD hypnotiques représente 39 médicaments soit 9,11% de l'ensemble des médicaments pris pour le sommeil et 12,7% des médicaments hypnotiques.

212 médicaments sont des apparentés au BZD, ce qui représente 49,53% des médicaments pris pour le sommeil et 69,06% des médicaments hypnotiques.

56 anti-H1 hypnotiques ont été utilisés par des patients, ce qui représente 13,08% des médicaments pris pour le sommeil et 18,24% des médicaments hypnotiques.

i. Dose supérieure au RCP :

La figure 32 ci-dessous montre en pourcentage les médicaments pris à des doses supérieures par rapport aux indications du RCP :

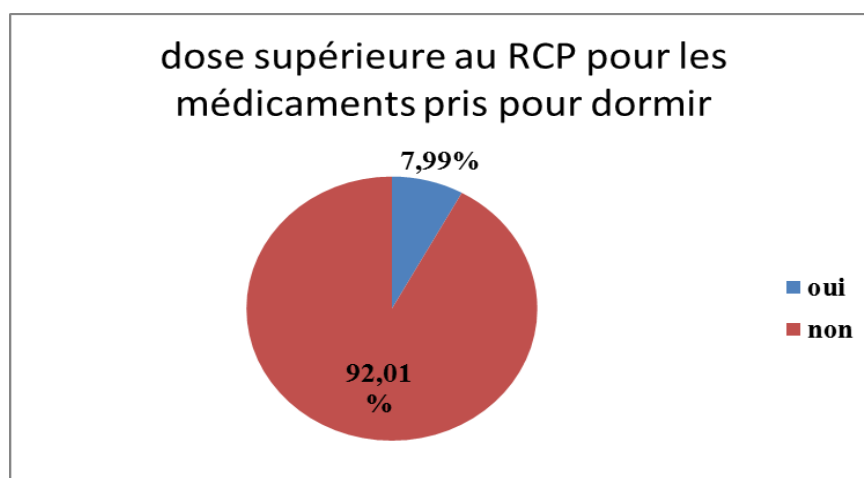


Figure 32 Schéma montrant le pourcentage des médicaments pris à des doses supérieures au RCP:

Ces **7,99% de médicaments pris à des doses supérieures par rapport au RCP** représentent 39 médicaments sur 487 (422 médicaments + 57 psycholeptiques + 5 antitussifs + 1 antalgique + BZD myorelaxante + 1 phénothiazine) parmi lesquels sont très largement représentés les BZD et apparentés. En effet, il s'avère que 92,31% des médicaments pris à des doses supérieures au RCP sont des BZD et apparentés.

La liste des médicaments pris à des doses supérieures au RCP apparaît sur la figure 33 suivante :

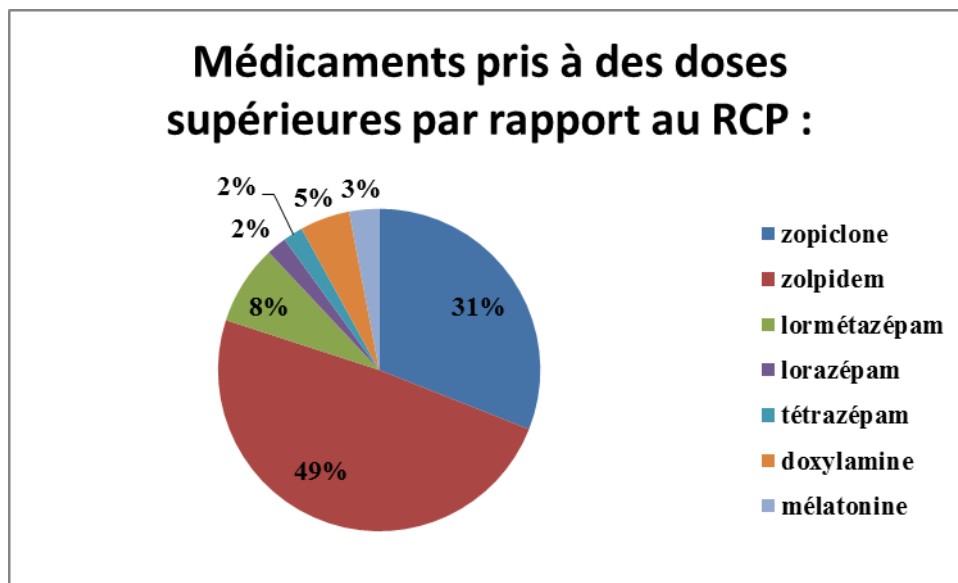


Figure 33-Schéma montrant en pourcentage les médicaments pris à des doses supérieures au RCP :

ii. Analyse des consommations problématiques :

Rappelons qu'une consommation est définie comme problématique à partir du moment où 3 items au moins sont positifs.

Cette étude met en évidence le fait que près de la moitié des personnes sondées consomment des BZD. En effet 308 patients sur 647 en consomment soit 47.6 %.

La consommation moyenne est de 1.29 BZD par patient.

Le nombre de patients consommant 2 BZD simultanément ou plus est de 81 soit 26.3 %.

Aspect quantitatif :

Concernant l'ensemble des substances prises pour dormir, le calcul du score est disponible pour 281 consommations. **Dans 184 consommations, il y a au moins 3 items positifs, soit 65.48% consommations problématiques** et 97 consommations ayant un score strictement inférieur à 3 items, soit 34.52%.

La figure 34 suivante représente les consommations problématiques par classes en pourcentage :

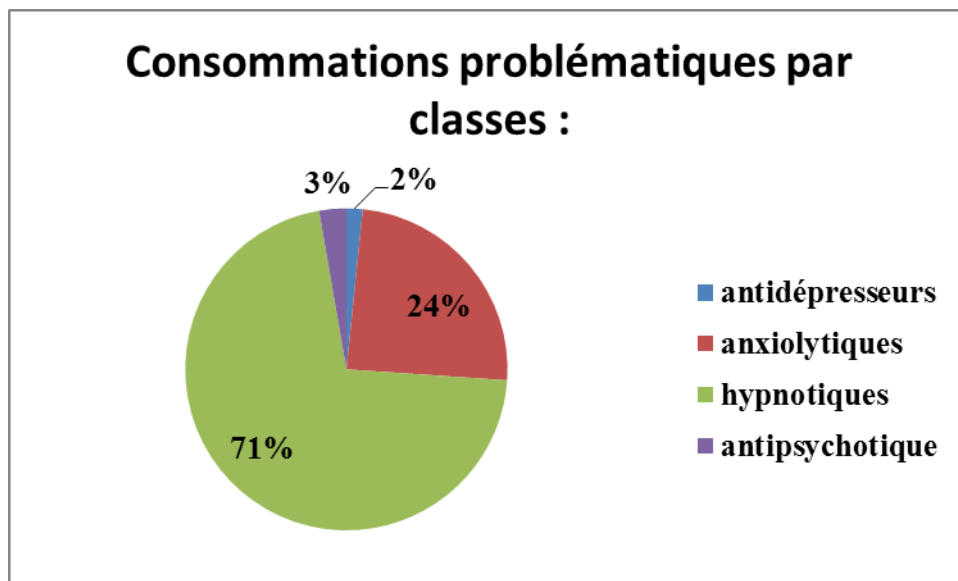


Figure 34-Schéma montrant les consommations problématiques par classes médicamenteuses

Les hypnotiques et les anxioleptiques sont les classes les plus représentées dans les consommations problématiques.

Le tableau 7 ci-dessous liste la totalité des consommations problématiques par DCI :

Molécules (DCI) :	Consommations non renseignées :	Consommations non problématiques (CNP):	Consommations problématiques (CP):	(CP) / ((CP) + (CNP)) en %
alimémazine	1	1	1	50
alprazolam	8	3	7	70
amitriptyline	1	0	1	100
bromazépam	4	8	12	60
clobazam	1	0	1	100
cyamémazine	3	0	4	100
dosulepine	0	0	1	100
doxylamine	21	15	17	53
estazolam	0	1	3	75
hydroxyzine	3	1	4	80
lévomépromazine	0	1	1	50
loflazébate	0	0	3	100
loprazolam	5	4	2	33
lorazépam	8	6	11	65
lormétazépam	8	4	10	71
miansérine	1	1	1	50
nitrazépam	0	0	1	100
oxazépam	3	2	4	67
prazépam	1	1	2	67
témazépam	0	0	1	100
zolpidem	44	22	56	72
zopiclone	27	22	41	65

Tableau 7- détail des consommations problématiques par molécules :

La grande majeure partie des consommations problématiques est attribuée aux BZD et apparentés. En effet ensemble elles représentent 154 consommations problématiques sur 184 soit 83,70%.

Benzodiazépines et apparentés :

- Concernant les BZD anxiolytiques : 115 au total mais 64 pris spécifiquement pour le sommeil.

Parmi les 64, nous avons pu établir un score pour 44 d'entre-elles. Il s'avère qu'il y a 29 consommations problématiques et 15 consommations non problématiques ce qui représentent 65.9 % de consommations problématiques.

Aspect qualitatif :

Cette partie caractérise les consommations problématiques en décrivant les items positifs

Taux de positivité des items représenté par le tableau 8 :

Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8
7	22	29	25	3	5	13	2
24.14%	75.86%	100%	86.21%	10.34%	17.24%	44.83%	6.90%

Tableau 8 taux de positivité des items des BZD anxiolytiques :

- Concernant les BZD hypnotiques : 67 au total mais 64 pris spécifiquement pour le sommeil. Nous avons pu établir une fiche de score pour 43 d'entre-elles. Ces fiches montrent qu'il y a 28 consommations problématiques et 15 non problématiques soit 65.11 % de consommations problématiques.

Taux de positivité des items représenté par le tableau 9 :

Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8
6	21	28	25	1	3	12	1
21.43%	75%	100%	89.29%	3.57%	10.71%	42.86%	3.57%

Tableau 9 taux de positivité des items des BZD hypnotiques :

- Concernant les apparentés : 212 au total et toutes prises pour le sommeil.

141 fiches de score ont pu être faites soulignant 97 consommations problématiques pour 44 non problématiques soit 68.8 % de consommations problématiques.

En détail sur les 212 apparentés, on retrouve 122 Zolpidem et 90 Zopiclone.

Pour le zolpidem : 56 consommations problématiques et 22 non problématiques soit 71.8 % de consommations problématiques.

Taux de positivité des items représenté par le tableau 10:

Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8
24	40	56	45	4	7	18	4
42.86%	71.43%	100%	80.36%	7.14%	12.5%	32.14%	7.14%

Tableau 10 taux de positivité des items du ZOLPIDEM :

Pour la zopiclone : 41 consommations problématiques et 22 non problématiques soit 65.1 % de consommations problématiques.

Taux de positivité des items représenté par le tableau 11:

Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8
20	24	41	34	4	6	17	8
48.78%	58.54%	100%	82.93%	9.76%	14.63%	41.46%	19.51%

Tableau 11 taux de positivité des items du ZOPICLONE :

Les tests du chi² et de Fisher n'ont pas mis en évidence de différences significatives, cependant on note certaines tendances.

Tendances BZD anxiolytique versus BZD hypnotiques :

On note une tendance à la similitude pour le taux de positivité des items 1 à 4 ainsi que l'item 7.

Pour l'item 5, temps passé, il semble plus important (10.34% vs 3.57) pour les anxiolytiques. De même l'item 6 (conséquences sociales) (17.24% vs 10.71%), et l'item 8. (6.90% vs 3.57%).

Tendances zolpidem versus zopiclone :

On note une tendance à la similitude pour le taux de positivité des items 1, 3,4, 5 et 6.

Pour l'item 2, le sevrage est plus important chez les patients utilisant du zolpidem que du zopiclone. (71.43% vs 58.54%).

Pour l'item 7, les patients sous zopiclone présentent plus de problème de santé que les patients sous zolpidem. (41.46% vs 32.14%). De même pour l'item 8, on remarque que le comportement de transgression est plus important chez les personnes prenant du zolpidem que du zopiclone. (19.51% vs 7.14%).

IV. DISCUSSION et CONCLUSION :

De manière générale, on remarque que depuis plusieurs années la délivrance de benzodiazépines est banalisée, avec des renouvellements systématiques. Cette enquête, réalisée dans les officines de la région, a pour but de sensibiliser et de faire prendre conscience du réel problème engendré par les benzodiazépines.

Force et faiblesse :

Les étudiants de sixième année qui ont notifié les cas ont eu une formation stricte en amphithéâtre par les praticiens de Centre d'Addictovigilance de Nantes. Deux facultés, celle de Nantes et celle d'Angers ont participé, ce qui nous a permis d'avoir un grand nombre de notifications exploitables. Cependant du fait du grand nombre de notificateurs, nous avons rencontré un biais dans la mesure où les termes utilisés hétérogènes.

Les dossiers de déclarations ont été notifiés par des étudiants d'Angers et de Nantes, ce qui limite notre analyse à l'échelle d'une seule région. Une enquête nationale aurait permis d'être plus représentatif et de pouvoir extrapoler nos résultats.

Nous avons choisi de n'inclure dans notre cohorte que des patients consommant à un instant donné des substances et/ou médicaments pour le sommeil, des patients parlant et comprenant le français et des patients majeurs, ce qui finalement exclut une partie de la population.

Notre étude a mis en évidence que près de $\frac{3}{4}$ des consommateurs étaient des femmes. Plusieurs rapports et études ont mis en évidence ce fait. En effet, selon le rapport de l'HAS de 2013, 64.2% des consommateurs étaient des femmes. Il semblerait que celles-ci soient plus sujettes à consommer des médicaments et substances pour le sommeil.

Cependant notre chiffre est à relativiser car ce sont les femmes qui vont le plus souvent en pharmacie et ont été donc plus souvent interrogées pour notre étude, ce qui pourrait expliquer la différence de 10 points avec le rapport de l'HAS.

La moyenne d'âge est de 57,98 ans, et la médiane est de 60 ans, ce qui est relativement proche de l'âge médian fourni par le rapport de l'HAS de 2013 qui était de 56 ans (2).

D'après les recommandations du Vidal, à partir de 65 ans, une diminution de la dose de moitié est conseillée. En effet, selon l'OMS, une personne âgée est définie comme quelqu'un ayant minimum 65 ans.

« Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. »

Le fait de prendre des patients qui à ce moment-là consomment des substances et/ou médicaments ne nous a pas permis de savoir pendant combien de temps en moyenne les personnes prenaient ces produits et ne nous permet pas d'obtenir la prévalence des produits médicamenteux ou non.

La question de la sincérité des réponses et des biais induits doit être soulevée, les patients étaient interrogés sur leur consommation au comptoir de leur pharmacie dispensatrice. De ce fait, il apparaît que le patient a pu minimiser les doses prises, son mode de consommation, son mode d'obtention (à savoir nomadisme, falsification ...) ou la consommation de substances licites (alcool, tabac) ou illicites. De plus, les patients étaient libres de répondre ou non aux questions, il doit être envisagé que des patients interrogés n'ont pas accepté de répondre au questionnaire du fait d'une réelle surconsommation ou dépendance.

On remarque un taux d'abstention important à la question concernant les antécédents d'abus/dépendance. En effet, 46 patients ont pris la décision de ne pas répondre à cette question. On peut imaginer qu'ils jugeaient la question non pertinente, ou alors que ces patients n'ont pas voulu répondre du fait de réels antécédents d'abus/dépendance.

On peut imaginer que pour les antécédents d'abus et dépendance, les scores concernant l'alcool, les opiacés, le THC et stimulant soient en dessous de la réalité.

Néanmoins, 14% des patients ont déclaré des antécédents d'abus, qui pour la plupart sont représentés par le tabac et l'alcool, mais des substances illicites ont également été notifiées.

Concernant les pharmacies, on remarque que près de 65 % d'entre-elles sont des pharmacies urbaines, ce qui peut s'expliquer par le fait que les étudiants de 6^{ième} année ont toujours des cours à la faculté qui se situe en centre-ville et que pour des raisons pratiques ceux-ci ne préfèrent ne pas trop s'en éloigner, en raison des transports, logement etc. Le rapport de l'HAS mettait en évidence qu'il y avait une surconsommation de BZD en ville (2).

Patient et sommeil :

Nous avons choisi de prendre les informations telles que les patients nous les donnaient sans les remanier afin d'objectiver leurs perceptions sur les traitements qu'ils prennent. Par exemple, un patient, un peu stressé, prenant une BZD anxiolytique le soir, nous dit qu'il la prend pour dormir, alors nous avons pris le parti de la classer comme « médicaments pris pour le sommeil ».

L'effet principal recherché par le patient est de s'endormir plus vite et les inducteurs du sommeil prescrits répondent à ce besoin. Le second effet était de réduire l'anxiété, les médecins ont donc prescrit des anxiolytiques.

Une partie non négligeable de notre échantillon, 80 patients soit 12,50%, utilise en plus de leur traitement à finalité hypnotique, des médicaments ayant des propriétés sédatives.

Par exemple, un patient peut consommer de la Cyamémazine dans le but de s'endormir et avoir en traitement complémentaire de l'Alprazolam pour réduire son anxiété.

Consommation problématique :

Lors de l'étude, nous avons choisi de ne pas comparer des sous-groupes de population mais de faire un état des lieux des médicaments et substances pris par la population à visée hypnotique ce qui nous a permis de mettre en évidence des consommations problématiques via les items de la fiche évaluant le score de pharmacodépendance pour une substance.

121 médicaments soit 28,27% seraient utilisés hors AMM si l'on considère la perception des patients.

On y retrouve principalement des BZD anxiolytiques (90 au total), dont l'AMM est pour le traitement symptomatique de l'anxiété, soit 21 % de l'ensemble des médicaments pris pour le sommeil et 74,38% des médicaments utilisés hors AMM.

Les anxiolytiques ne sont pas indiqués pour une finalité hypnotique, ce qui explique que ces molécules ne répondent pas aux besoins des patients.

On compte 9 médicaments antipsychotiques utilisés hors AMM, ce qui représentent 2,10% des médicaments pris pour le sommeil et 7,44% des médicaments utilisés hors AMM. En effet, ils possèdent une AMM pour le traitement des états psychotiques aigus, pour le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles et pour en finir en association avec un antidépresseur.

On compte aussi l'utilisation de 8 anti H1 anxiolytiques pris à visée hypnotique et donc hors AMM.

On recense également l'utilisation de 9 antidépresseurs hors AMM.

On remarque également le détournement de l'indication de l'oxomémazine, sirop antitussif, utilisé à 5 reprises pour dormir.

Néanmoins, l'utilisation hors AMM de ces médicaments est à interpréter avec des circonspection, puisqu'il s'agit de la perception du patient et non du prescripteur. En effet, le

raisonnement médical a pour but de supprimer la cause entraînant l'insomnie et non de traiter les symptômes de l'insomnie. Par exemple un patient anxieux ne dormant pas à cause de cette anxiété se verra prescrire dans la plupart des cas un anxiolytique, qui aura pour but de réduire l'anxiété et donc lui permettra de mieux dormir, mais le patient a souvent tendance à faire un raccourci en associant ce médicament au sommeil. Ainsi les antidépresseurs et antipsychotiques ont été prescrits pour leur indication première mais possédant également des propriétés hypnotiques/sédatives, le prescripteur a habilement utilisé ces molécules pour, en plus, favoriser le sommeil.

Néanmoins cette perception erronée traduit un manque de connaissance sur le médicament. La communication professionnel de santé/patient doit être amélioré

Durée :

De manière globale, **l'étude met en évidence 82,7% des patients consomment leur traitement depuis plus d'un an.**

Dans notre étude, la durée est problématique dans 100% des cas lors de consommation problématique, ce qui s'explique par le fait que l'un des critères d'acceptation était la prise de médicaments au moment de l'étude, donc tous les patients ayant pris ces traitements conformément au RCP (4 semaines pour les BZD hypnotiques et 12 semaines pour les BZD anxiolytiques) ne font pas partie de notre étude.

Néanmoins, on constate que la durée de prise des BZD est largement au-dessus des recommandations de 4 voire 12 semaines, ce qui peut entraîner une tolérance et donc une augmentation de la dose pour obtenir le même effet, ce qui se traduit par des dosages supérieurs au RCP. Cette durée abusive traduit le fait que l'on traite simplement l'insomnie et non la cause. Elle est un des problèmes majeurs soulevés dans notre étude.

Dosage :

39 médicaments ont été pris à des doses supérieures au RCP dont 36 BZD ou apparentés. Ce résultat est bien en dessous de la réalité puisque d'après les recommandations du Vidal, il faut diviser par deux la dose à partir de 65 ans. Rappelons que la moyenne d'âge des patients est de 58 ans et que 272 patients sur 647 ont plus de 65 ans.

On remarque de manière plus générale que les apparentés sont pris très largement en excès, à savoir que 15.57% des consommations de Zolpidem sont supérieures aux doses du RCP et 13.33% pour la Zopiclone ce qui correspond respectivement à 19 patients pour Zolpidem et à 12 patients pour la Zopiclone.

On peut également exclure l'hypothèse qu'une ordonnance pour 2 comprimés le soir n'est pas une ordonnance pour 2 mois dans la mesure où les patients ont bien renseigné la dose prise quotidiennement.

Les doses supérieures au RCP concernent des patients prenant ces BZD depuis plusieurs années, donc il y a un phénomène de tolérance qui amène les patients à augmenter les doses. En limitant la durée des prescriptions, on limiterait aussi ce phénomène de tolérance.

On a remarqué que le sevrage était plus important chez les patients utilisant du zolpidem que du zopiclone, ce qui peut s'expliquer par le fait que la demi-vie du zolpidem est plus courte. Par contre la transgression est plus importante chez les patients consommant du zopiclone que du zolpidem, ce qui s'explique par le fait que le zolpidem est réputé plus efficace et donc les patients utilisant la zopiclone ont le besoin d'augmenter la dose. Dans la littérature, le caractère de transgression est plus important avec le zolpidem que la zopiclone car les consommateurs cherchent un effet amphétaminique avec le zolpidem or dans notre étude les patients cherchent une finalité hypnotique. (80)

Pistes d'améliorations :

Pour conclure, en tant que pharmacien d'officine, il est légitime de se demander ce que l'on pourrait faire pour diminuer l'usage de molécules problématiques telles que les BZD.

Le premier moyen pour réduire la consommation de BZD quelles qu'elles soient, serait de ne pas en prescrire sans avoir essayé le panel thérapeutique, médicamenteux ou non, comme l'homéopathie, la phytothérapie, et l'aromathérapie. Il est primordial de questionner le patient afin de savoir quel est son problème d'insomnie : à savoir un endormissement difficile, des réveils nocturnes, ou des réveils précoces et d'y répondre de manière adaptée, d'autant plus que cette étude met en évidence l'utilisation de ces plantes déjà et le déremboursement progressif des hypnotiques contribuera au développement d'autres thérapies.

Enfin, il serait bon de rappeler que les BZD sont utiles pour une insomnie non chronique donc aiguë, c'est pourquoi leur délivrance est de 4 semaines sevrage inclus et que ce n'est donc pas une solution à terme. Les prescripteurs et les pharmaciens devraient plus vigilants sur le renouvellement et dispensation de celles-ci et proposer aux besoins des TCC s'il s'agit bien d'une insomnie chronique.

C'est notre rôle également en tant que pharmacien de faire comprendre aux patients que les BZD au long court ne sont pas anodines et qu'elles peuvent entraîner des effets indésirables graves.

Notre étude a mis en évidence que la grande majorité des patients voulait s'endormir plus rapidement pour 63% et réduire l'anxiété pour 35%.

Il apparaît que les médecines dites « douces » sont très utilisées par les patients. 32% des patients sondés utilisent la phytothérapie pour trouver le sommeil et près d'un patient sur cinq l'homéopathie.

A l'officine, on se doit de proposer des traitements dont le rapport bénéfice/risque est très favorable en première intention ainsi qu'une hygiène de vie adaptée. Le pharmacien a donc un panel relativement important entre la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, les compléments alimentaires etc

Dans tous les cas, en premier lieu, il est bon de rappeler qu'une hygiène de vie adaptée contribue à un bon sommeil. A savoir, il faut privilégier des repas légers le soir, une atmosphère calme le soir, proscrire les excitants dès l'après-midi, proscrire les activités qui mettent en alerte le cerveau le soir, éviter les lumières vives le soir également.

Ensuite pour un patient anxieux, induisant de ce fait une insomnie, nous pouvons lui proposer de prendre des extraits secs d' houblon, de pavot, de mélisse, de passiflore. Ces plantes contribuent à réduire l'anxiété ainsi que leurs huiles essentielles respectives mais on peut aussi y ajouter de l'huile essentielle de lavande ou de basilic en diffusion. On peut également proposer du sédatif PC qui allie un grand nombre de souches ou bien du magnésium.

Pour un patient présentant des troubles du sommeil, il est essentiel de savoir s'il s'agit :

- D'endormissements difficiles : on peut conseiller d'emblée en homéopathie du gelsemium, en phytothérapie de la valériane, de la passiflore. Quelques gouttes d'huile essentielle de mandarine ou de camomille en diffusion peuvent être utilisées.
- De réveils nocturnes : la valériane et la passiflore, sous forme d'extrait sec, peuvent être utilisées. On peut également proposer du Nux vomica pour des réveils nocturnes. Si ces réveils sont dus à des cauchemars, alors on privilégiera plus du stramonium et si le sommeil est agité, on conseillera de préférence de l'hyoscyamus niger.
- De réveils précoces : pour ce type d'insomnie, il est bon d'amener le patient à consulter son médecin pour mettre à l'écart tout risque de dépression. Cependant si le patient insiste pour avoir un traitement, on peut lui proposer en homéopathie du kalium phosphoricum s'il est suremené ou du phosphoricum acidum dans le cas où le patient se dit fatigué intellectuellement et physiquement. Quelques gouttes d'huile essentielle du petit grain de bigaradier peuvent être utilisées.
- D'un décalage horaire : de la mélatonine.
- D'une régulation de l'horloge biologique : de la luminothérapie.

Pour conclure, le bon usage des médicaments et l'amélioration de l'utilisation des stratégies alternatives nous semblent un enjeu majeur des années à venir, notamment avec le vieillissement de la population.

La réalisation de cet objectif est conditionnée par la connaissance et la maîtrise des médicaments et des stratégies alternatives par les pharmaciens, véritables auteurs dans ce domaine et par la communication entre les différents professionnels de santé dans un objectif de santé publique et dans le cadre d'un intérêt sincère pour les patients.

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, informatisées 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.

<p>DECLARATION A ADRESSER AU :</p> <p>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</p>	<p>Praticien déclarant :</p> <p>Date :</p>
<p>Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	
<p>PATIENT</p> <p>Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :</p> <p>Age réel/estimé ans Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids : Taille :</p> <p>(barrer la mention inutile)</p> <p>Activité professionnelle Oui <input type="checkbox"/> (y compris lycéens, étudiants) Préciser : Non <input type="checkbox"/> Préciser :</p> <p>Situation familiale : Seul <input type="checkbox"/> Entouré <input type="checkbox"/> Enfants à charge <input type="checkbox"/></p> <p>- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :</p> <p>.....</p> <p>- Desir d'arrêter ou de diminuer : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :</p> <p>.....</p> <p>- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)</p> <p>.....</p> <p>- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :</p> <p>.....</p>	
<p>Obligation de déclaration :</p> <p>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."</p> <p>"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."</p> <p>"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."</p>	

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>
<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution
 (2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre
 (3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)
 (4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...
 (5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début
 (6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution:

(prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...

incapacité ou invalidité permanente

mise en jeu du pronostic vital

décès : le .../.../...

autre :

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®

VI. Bibliographie :

1. Haute Autorité de Santé - N°5 - Focus [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_724891/fr/n5-focus
2. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. [Internet]. Paris: ANSM; 2013 déc [cité 11 déc 2015] p. 82. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/57511/738785/version/2/file/ANSM_Rapport+Benzo_09012014.pdf.
3. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite | Legifrance [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020690355>
4. INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances [Internet]. Paris; 2014 oct [cité 12 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/content/download/73665/576587/version/1/file/DP+EC+medicaments+psychotropes+def%5B1%5D.pdf>.
5. Code de la santé publique - Article R5121-150. Code de la santé publique.
6. Somnolence et troubles de la vigilance [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://centre-des-apnees-du-sommeil.cerar.ma/Somnolence.htm>
7. Au pays des songes : les différentes phases du sommeil [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.linternaute.com/science/biologie/dossier/reves/1.shtml>
8. Stade I: l'endormissement [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade1.php>
9. Stade II: le sommeil lent et léger [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade2.php>
10. Stades III et IV: le sommeil lent et profond [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade34.php>
11. Stade V: le sommeil paradoxal [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade5.php>
12. Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/index.php/layout/set/print/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/chronobiologie-les-24-heures-chrono-de-l-organisme>
13. Que se passe-t-il au cours d'une nuit de sommeil [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/nuit.php>

14. Les hormones et les peptides de l'éveil [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/hormones.php
15. L'endormissement [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/endormissement.php
16. Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf
17. RPC SFTG Insomnie - Argumentaire MEL 2007 - rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf
18. CAULIN C. VIDAL Recos, recommandations en pratique. Flammarion. 2559 p.
19. Verviers-Janvier2014_2.pptx - verviers-frederich-slides.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2014-01/verviers-frederich-slides.pdf>
20. RAPPORT DE MONSIEUR PUISIEUX - academie2.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/academie2.pdf
21. Valériane officinale. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Val%C3%A9riane_officinale&oldid=118754506
22. Anxiété et troubles du sommeil - 1-s2.0-S0515370008703100-main.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S0515370008703100/1-s2.0-S0515370008703100-main.pdf?_tid=37fd5a-6748-11e5-9ce7-00000aab0f02&acdnat=1443599738_585bbbe42c8bdd83120f587ebfd96b73
23. Ghedira K, Goetz P, Jeune RL. Valeriana officinalis L. Phytothérapie. 15 août 2008;6(4):253-7.
24. Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract - a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. Eur J Med Res. 26 mai 2008;13(5):200-4.
25. Médicaments par substance active : valériane - Vidal.fr [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Substance/valeriane-3640.htm>
26. Power of Movement: Movements and Habits of Climbing Plants [Internet]. Darwin's Flowers: Unlocking Natural Selection. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <https://darwinsflowers.wordpress.com/exhibit/movements-and-habits-of-climbing-plants/>
27. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. Passiflora: a review update. J Ethnopharmacol. sept 2004;94(1):1-23.

28. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J Ethnopharmacol.* déc 2001;78(2-3):165-70.
29. Médicaments par substance active : passiflore - Vidal.fr [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Substance/passiflore-2664.htm>
30. Houblon — Wikipédia [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Houblon>
31. Recherche : houblon - Vidal.fr [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:houblon/>
32. Pavot de Californie. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pavot_de_Californie&oldid=118782684
33. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, et al. Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med.* juin 1991;57(3):212-6.
34. Recherche : Eschscholtzia - Vidal.fr [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:Eschscholtzia/>
35. Mélisse officinale — Wikipédia [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9lisse_officinale
36. Recherche : mélisse - Vidal.fr [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:m%C3%A9lisse/>
37. Crataegus laevigata. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crataegus_laevigata&oldid=118360142
38. Recherche : aubépine - Vidal.fr [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:aub%C3%A9pine/>
39. L'aromathérapie et les huiles essentielles - 1-s2.0-S177901230770308X-main.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S177901230770308X/1-s2.0-S177901230770308X-main.pdf?_tid=83033556-6777-11e5-9a8f-00000aacb35d&acdnat=1443620050_c4381a71ebf5359ab343f049b9256c1e
40. Lavande. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lavande&oldid=118873984>
41. Basilic - Tout sur les fines herbes sur Gourmetpedia [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://gourmetpedia.org/produits/fines-herbes/basilic/>
42. Mandarine rouge ou verte [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.huile-essentielle.org/Mandarine-rouge-ou-verte.html>

43. Origanum Majorana - Aroma Celte [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.aroma-celte.com/fr/content/42-marjolaine>
44. Camomille romaine. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Camomille_romaine&oldid=118582815
45. Bigaradier. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bigaradier&oldid=118596737>
46. L-Esprit-de-L-Homeopathie-.07199_2Principes_de_L_homeopathie.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.unimedica.de/gesunde-ernaehrung/pdf/L-Esprit-de-L-Homeopathie-.07199_2Principes_de_L_homeopathie.pdf
47. Microsoft Word - TROUBLES DU SOMMEIL.doc - troubles_du_sommeil-2.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.hsf-france.com/IMG/pdf/troubles_du_sommeil-2.pdf
48. Résumé des caractéristiques du produit - HOMEogene 46, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63849650&typedoc=R>
49. Sédatif PC granules - Médicament homéopathique - Médication familiale - Boiron [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.boiron.fr/Nos-produits/Medicaments-homeopathiques/Medicaments-homeopathiques/Medication-familiale/Sedatif-PC-granules>
50. Quiétude - Médicament homéopathique - Médication familiale - Boiron [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.boiron.fr/Nos-produits/Medicaments-homeopathiques/Medicaments-homeopathiques/Medication-familiale/Quietude>
51. L72 - Homéopathie pour mieux dormir - Lehning [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lehning.com/fr/solutions/vitalite/produit/172>
52. Qu'est ce que la gemmothérapie ? | La Gemmothérapie [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lesbourgeons.fr/quest-ce-que-la-gemmotherapie/>
53. Nouvelles-cliniques-de-gemmotherapie-Max-Tetau.09276_2Gemmotherapie_et_appareil_nerveux.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.ediciones-narayana.es/homeopathy/pdf/Nouvelles-cliniques-de-gemmotherapie-Max-Tetau.09276_2Gemmotherapie_et_appareil_nerveux.pdf
54. Tilia — Wikipédia [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tilia>
55. Granions - La santé par l'oligothérapie - L'oligothérapie [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.granions.fr/oligotherapie/sante-par-oligotherapie.html>
56. MERTZ W. The Essential Trace Element. Science, p 1332-1338.

57. MANGANÈSE-COBALT OLIGOSOL [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.labcatal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=20:manganese-cobalt-oligosol&catid=1:gamme-oligotherapie&Itemid=11
58. LITHIUM OLIGOSOL [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://www.labcatal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=12:lithium-oligosol&catid=1:gamme-oligotherapie&Itemid=11
59. Résumé des caractéristiques du produit - MAGNESIUM OLIGOSOL, solution buvable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63552179&typedoc=R>
60. Gertrude - Etablissement médical, dit station héliothérapique orientable ou Solarium tournant - Inventaire Général du Patrimoine Culturel (1.2.0-RRA) [Internet]. [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: <http://patrimoine.rhonealpes.fr/dossier/etablissement-medical-dit-station-heliotherapique-orientable-ou-solarium-tournant/5fc729f8-1687-4968-b6de-8f6741469451>
61. Couwenbergh J-P. La lumniothérapie. Editions Eyrolles; 2014. 184 p.
62. La lumniothérapie : c'est quoi ? | Lampe de Lumniotherapie [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.lampedelumniotherapie.com/la-lumniotherapie-c%E2%80%99est-quoi/>
63. Lunettes Lumniothérapie Goodlite BLM vente. Lunettes Lumniothérapie Goodlite BLM sur fonQ.fr [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.fonq.fr/p/lunettes-lumniotherapie-goodlite-blm/33816/>
64. Test du Simulateur d'Aube « Lumie 200 » de Lumie - Malea® [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.malea.fr/2013/02/test-simulateur-aube-lumie/>
65. Mélatonine. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9latonine&oldid=116405122>
66. Circadin, INN-melatonin - anx_129116_fr.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140627129116/anx_129116_fr.pdf
67. Microsoft Word - DCEM3 - Pharmacologie Chapitre 4-Les Hypnotiques 2008.doc - DCEM3-Pharmaco_Chap4-Hypnotiques_2008.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap4-Hypnotiques_2008.pdf
68. Antihistaminiques - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1340>
69. GUERLAIS M. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants. Nantes; 2015.

70. Benzodiazepines: CHEMICAL STRUCTURE AND CLASSIFICATION | Technology in Medicine [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://technology-in-medicine.com/benzodiazepines-chemical-structure-and-classification-cephalexin-antibiotic-online.html>
71. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France - 3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf
72. VIDAL 2011, Le Dictionnaire. 87^e éd. Copyright VIDAL 2011; 2594 p.
73. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
74. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. France; 2013 p. 82-40.
75. Que faire devant une insomnie [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/therap.php#techniques>
76. Murtagh DR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 1995 Feb; 63(1):79-89.
77. Fac-similé JO du 14/11/2014, texte 107 | Legifrance [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20141114&numTexte=107&pageDebut=19211&pageFin=19213
78. Adresses des CEIP - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/(offset)/0)
79. DSM-IV-TR , Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, page 221-225. MASSON;
80. VICTORRI-VIGNEAU C, DAILLY E, VEYRAC G, JOLLIET P, Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage , *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877252>

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Vu, le directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2016

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Luciano Broccato

Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2016

*Usage et mésusage des hypnotiques : un
recueil original.*

Président : Monsieur le Professeur Alain Pineau, Professeur de toxicologie
Directeur de thèse : Madame Caroline Vigneau, Docteur en Pharmacie
Membres du jury : Madame Anne SAUVAGET, Docteur en Médecine
Madame Marion CHEVRIER, Docteur en Pharmacie
Monsieur Vincent HERBET, Docteur en Pharmacie

Nom – Prénoms : BROCCATO Luciano, Corado, Marcel

Titre de la thèse : Usage et mésusage des hypnotiques :

Un recueil original.

Résumé de la thèse :

Le rapport Legrain concluait il y a 27 ans à une consommation trop importante d'hypnotiques en France et dénonçait un renouvellement "routinier". Nous avons voulu établir un état des lieux des consommations à visée hypnotique dans notre région. Un questionnaire anonyme a été donné à 671 patients. Une analyse descriptive a été réalisée afin de nous permettre de caractériser les différentes consommations, d'identifier des consommations problématiques et de proposer des pistes d'améliorations.

MOTS CLÉS

Hypnotiques, Pharmacie, Consommations problématiques

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur Le Professeur Alain PINEAU,
Service de Pharmacologie au CHU de Nantes

ASSESEURS : Madame le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU,
Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes
Madame le Docteur Anne SAUVAGET,
Psychiatre au CHU de Nantes
Madame le Docteur Marion CHEVRIER, Pharmacien Titulaire
Pharmacie à Nantes
Monsieur le Docteur Vincent HERBET, Pharmacien Titulaire
Pharmacie à Nantes

Adresse de l'auteur : 6 route du Drouillet

44120 Vertou