



HAL
open science

Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies ?

Guillaume Dupuis

► **To cite this version:**

Guillaume Dupuis. Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02276982v1

HAL Id: dumas-02276982

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02276982v1>

Submitted on 3 Sep 2019 (v1), last revised 27 Sep 2019 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Avril 2019 par

Guillaume DUPUIS

Né le 23/11/1993 à Rouen

Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies ?

Président du jury : *Mr Vaugeois Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie*

Membres du jury : *Mme Bertoux Caroline, Professeur Associé Universitaire*

Mr Dethoor Julien, Docteur en pharmacie

À Nathan,

Remerciements

À Monsieur Le professeur Jean Marie Vaugeois, directeur de thèse et président du jury.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Votre disponibilité, vos conseils, votre dévouement ainsi que nos nombreux e-mails échangés m'ont été précieux pour ce travail. Vous êtes un professeur impliqué pour vos étudiants et cela se ressent.

Veillez trouver ici la marque de mon plus grand respect.

A Madame Caroline Bertoux, professeur associé universitaire et pharmacien d'officine.

Merci d'avoir accepté d'intégrer le jury de cette thèse. Vous aurez été présente durant mes études de mon premier stage jusqu'à ma thèse.

Votre passion pour l'officine et votre envie de transmettre font déjà de vous un excellent professeur.

À Monsieur Julien Dethoor, Pharmacien Titulaire d'officine et Membre du jury.

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour ce que vous m'avez appris au cours de ces années et la confiance que vous m'avez accordée.

Les années qui nous attendent vont encore être riches en blagues.

À Madame Carole Dethoor, Pharmacien Titulaire d'officine.

Merci de m'avoir poussé à passer ma thèse au plus tôt. Merci aussi pour tout ce que vous m'avez appris et que vous continuez de m'apprendre. Travailler à vos côtés m'a toujours conforté dans mon choix pour l'officine.

À toute l'équipe de la pharmacie de Beauchamps, Véronique, Blandine, Flavie, Dominique, Éric, Gwladys et Eugénie. Merci pour ce que vous m'avez appris. C'est toujours un plaisir de travailler avec vous.

À ma maman et à ma sœur, parce que vous avez toujours été un soutien indéfectible. Je suis arrivé ici en grande partie grâce à vous. Je me surpasse pour vous rendre fières.

À Jérôme, ma famille et ma belle famille, pour votre soutien durant toutes ces années.

À mes amis d'enfance, Louis, Tom, Maxime, Antonin, Adrien, Aliona, Valentine, Victor, Alyson, Manon, Margaux et ceux que j'ai pu oublié ainsi que mes **camarades de fac** pour les bons moments partagés ensemble.

À Marion, pour ta présence au quotidien, pour tous les bons moments partagés et ceux à venir. Parce que tu me permets de m'épanouir tant dans ma vie professionnelle que personnelle. Merci de ton amour.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I- MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II- PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Remerciements.....	3
Table des matières	15
Liste des tableaux	17
Liste des figures.....	18
Introduction.....	20
Partie 1 : Généralités sur le sommeil et l'insomnie.....	22
I. Généralités sur le sommeil.....	22
I.1. Les différents stades de sommeil.....	22
I.1.1. L'Éveil calme.....	22
I.1.2. Stade N1.....	22
I.1.3. Stade N2.....	23
I.1.4. Stade N3.....	23
I.1.5. Stade R.....	23
I.2. Les cycles de sommeil.....	25
I.3. Neurorégulation du sommeil.....	26
I.3.1. Mise en place et maintien du sommeil lent.....	26
I.3.1.1. Région préoptique.....	26
I.3.2. Les mécanismes de l'endormissement.....	28
I.3.3. Mise en place et maintien du sommeil paradoxal.....	29
I.3.3.1. Structures responsables de la mise en place du sommeil paradoxal.....	29
I.3.4. Le retour à l'éveil.....	29
I.4. Régulation du sommeil : les processus homéostatique et circadien.....	29
I.4.1. Processus homéostatique.....	30
I.4.2. Le processus circadien.....	30
I.4.2.1. Le rôle de la mélatonine.....	31
I.4.2.2. Le rôle du cortisol.....	31
I.4.2.3. Le rôle de la lumière.....	32
I.4.2.4. Le rôle de l'activité physique.....	32
I.4.2.5. Le rôle de l'alimentation.....	33
I.5. La régulation veille sommeil.....	33
II. Généralités sur l'insomnie	34
II.1. Physiopathologie de l'insomnie.....	35
II.2. Les différents types d'insomnies.....	35
II.2.1. Les insomnies sans comorbidités.....	36
II.2.2. Les insomnies comorbides à une maladie psychiatrique.....	37
II.2.3. Les insomnies comorbides à une maladie organique.....	37
II.2.4. Insomnies liées aux médicaments et autres substances.....	38
II.3. Les conséquences de l'insomnie.....	38
II.4. Le diagnostic de l'insomnie.....	39
Partie 2 : Les principaux traitements de l'insomnie.....	40
I. Les traitements non pharmacologiques.....	40
I.1. L'hygiène du sommeil.....	40
I.2. Les thérapies comportementales et cognitives (TCC).....	41
I.2.1. Restriction du sommeil :.....	41
I.2.2. Contrôle des stimuli :.....	42
I.2.3. Relaxation.....	42

I.2.4. Mise en place des TCC.....	42
II. Les Traitements Pharmacologiques	43
II.1. Les traitements modulant l'activité du GABA.....	44
II.1.1. Les Benzodiazépines	45
II.1.2. Les « Z-Drugs ».....	49
II.2. Les antagonistes de l'orexine	51
Partie 3 : Les antihistaminiques H1 utilisés dans l'insomnie	53
I. Une nouvelle vision des antihistaminiques H1.....	53
I.1. L'article d'Andrew Krystal.....	53
I.1.1. Anatomie et physiologie de l'histamine.....	58
I.1.1.1. Organisation du système neuronal histaminergique.....	58
I.1.1.2. Récepteurs à l'histamine.....	59
I.1.1.3. Rôle de l'histamine et du récepteur H1 dans l'éveil et dans le contrôle du cycle éveil-sommeil.....	61
I.1.1.4. Le rôle de l'histamine dans le système éveil-sommeil.....	63
I.1.2. Effets cliniques des antagonistes du récepteur H1 dans les essais contrôlés par placebo pour le traitement de l'insomnie	66
I.1.2.1. Les effets cliniques des antagonistes H1 non sélectifs	67
I.1.2.2. Les effets cliniques d'un antagoniste H1 sélectif	70
I.1.2.3. Modèle pour comprendre les effets uniques des antagonistes du récepteur H1.....	73
II. Les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement des insomnies	80
II.1. Généralités sur les antihistaminiques.....	80
II.2. Présentation des principaux antihistaminiques H1.....	81
II.2.1. La diphénhydramine	81
II.2.1.1. Structure	81
La diphénhydramine appartient aux antihistaminiques H1 de première génération à structure éthanolamine.....	81
II.2.1.2. Indication et intérêt dans l'insomnie.....	81
II.2.1.3. Effets indésirables et contre-indication	82
II.2.2. La Doxylamine.....	82
II.2.2.1. Structure	82
II.2.2.2. Indication et intérêt dans l'insomnie.....	83
II.2.2.3. Les effets indésirables.....	83
II.2.2.4. Surdosage en doxylamine.....	84
II.2.2.5. Population à risque, abus et risque de dépendance.....	86
II.2.3. La doxépine	86
II.2.3.1. Structure	86
II.2.3.2. Indication.....	86
II.2.3.3. Intérêt dans l'insomnie	87
II.2.3.4. Effets indésirables.....	87
III. Les antihistaminiques H1 : une place à reconsidérer	87
III.1. Intérêt d'utiliser les antihistaminiques H1.....	87
III.2. Affinité et sélectivité des antihistaminiques H1 pour le récepteur H1	89
III.2.1. Rappel sur les effets anticholinergiques	89
III.2.2. Affinités des antihistaminiques H1	89
III.2.3. Sélectivité des antihistaminiques H1 pour le récepteur H1	91
III.3. La place des antihistaminiques dans les traitements	93
Conclusion	95
Bibliographie.....	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les Benzodiazépines utilisées dans l'insomnie d'après Jean Costentin. Le traitement de l'insomnie. Les possibilités pharmacologiques et leurs limites. Bulletin de l'académie nationale de médecine ,Tome 195, 2011	46
Tableau 2 : Agents ayant des effets non histaminergiques pouvant donner des propriétés promotrices d'éveil et/ou de sommeil d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. Sleep Med Re v. 263-272.....	56
Tableau 3 : Effets indésirables non liés à l'histamine retrouvés chez des agents ayant une activité antagoniste des récepteurs H1 d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. Sleep Med Rev. 263-272.....	57
Tableau 4 : Affinité (Ki en nM) de la doxépine en comparaison avec d'autres agents sur des sites de liaisons de cellules humaines recombinées CHO ou HEK-293 d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. Sleep Med Rev. 263-272.....	70
Tableau 5 récapitulant les principales caractéristiques des deux produits contenant de la doxépine et de la doxylamine dans les présentations disponibles sur le marché français.....	93

Liste des figures

- Figure 1** : Enregistrement EEG chez l'Homme durant les différents stades de sommeil d'après Brown, Ritchie E et al. "Control of sleep and wakefulness" *Physiological reviews* vol. 92,3 (2012): 1087-187.24
- Figure 2** : Hypnogramme montrant l'organisation des cycles du sommeil au cours de la nuit d'après Sylvie Royant-Parola, Agnès Brion, Isabelle Poirot. *Prise en charge de l'insomnie*. Elsevier Masson; 2017.....25
- Figure 3** : Schéma montrant les principales projections du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO) sur les principaux systèmes d'excitations d'après Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. oct 2005;437(7063):1257-63.28
- Figure 4** : Régulation veille sommeil sur 24 heures d'après Sylvie Royant-Parola, Agnès Brion, Isabelle Poirot. *Prise en charge de l'insomnie*. Elsevier Masson; 2017.....34
- Figure 5** : Schéma d'un récepteur GABA A et de ses sites de fixations d'après Avidan AY, Neubauer DN. (2017) Chronic Insomnia Disorder. *Contin Lifelong Learn Neurol*, 1064-1092.45
- Figure 6** : Temps de réveil par heure chez les patients insomniaques âgés présentant une insomnie primaire: 1 mg et 3 mg de doxépine d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*, 263-272.....72
- Figure 7** : Diminution du temps de réveil par heure chez les patients âgés souffrant d'insomnie primaire traités par zolpidem (libération prolongée) 6,25 mg vs placebo d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*, 263-272.....74

Figure 8 : Temps de réveil par heure médian chez les patients âgés souffrant d'insomnie primaire traités par eszopiclone 3 mg d'après Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. <i>Sleep Med Rev</i> , 263-272.....	75
Figure 9 : Structure chimique de la diphenhydramine.....	81
Figure 10 : Structure chimique de la doxylamine.....	83
Figure 11 : Structure chimique de la doxépine.....	86

Introduction

Le sommeil est une activité biologique essentielle qui va occuper une grande partie de la vie d'un adulte. En moyenne, un adulte passe un tiers de sa vie à dormir. Ce temps important n'est pas du temps « perdu » puisque le sommeil a un rôle dans la récupération physique, la sécrétion d'hormones, l'apprentissage, la mémoire, etc. Le sommeil est vital de part ses fonctions et peut parfois être à l'origine d'un trouble trop souvent négligé, par les patients eux-mêmes ou par les professionnels de santé, qu'est l'insomnie.

Le terme insomnie dérive du latin *insomnia* signifiant « privation de sommeil ». Elle se définit comme le ressenti d'une insuffisance de l'installation, du maintien ou d'une mauvaise qualité restauratrice du sommeil.

L'insomnie aura des répercussions diurnes chez le patient insomniaque à titre de somnolence, fatigue, d'altération des performances, des difficultés de concentration et l'apparition de symptômes affectifs (comme par exemple de l'irritabilité).

Environ un tiers de la population française souffrirait d'un trouble du sommeil et près de 20 % de cette même population aurait déjà été amené à prendre un traitement médicamenteux.

Ces répercussions néfastes vont amener les patients à consommer des médicaments hypnotiques et à parfois se retrouver piégés et dépendants de ces traitements. La législation s'est même renforcée en avril 2017 avec le passage du Zolpidem en assimilé stupéfiant.

Parmi le panel de médicaments disponibles pour traiter les insomnies, les antihistaminiques H1 sont des médicaments pouvant être accessibles en médication OTC sans ordonnances. Concernant ces médicaments, des interrogations me sont apparues : Ces médicaments sans ordonnances sont-ils moins efficaces que les autres hypnotiques ? Sont-ils plus ou moins dangereux ? Ont-ils un intérêt pour les patients insomniaques ?

Face à ces questionnements, j'ai choisi d'aborder le sujet suivant :
« Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies ? ».

Pour répondre à cette problématique, nous aborderons dans un premier temps les généralités sur le sommeil et les insomnies. Cette partie mettra en exergue notamment la régulation du sommeil, les différents types d'insomnies et leurs conséquences.

Nous tâcherons dans un second temps de développer les traitements de l'insomnie. Cette partie développera les traitements non médicamenteux et les principaux traitements médicamenteux. D'un point de vue des traitements médicamenteux, nous nous intéresserons aux benzodiazépines, au zolpidem et au zopiclone qui restent encore aujourd'hui les hypnotiques les plus souvent prescrits.

Nous focaliserons notre attention dans une troisième partie sur les antihistaminiques H1 afin répondre à la problématique de la thèse et ainsi d'évaluer leurs effets et leurs places parmi les traitements actuels.

Partie 1 : Généralités sur le sommeil et l'insomnie

I. Généralités sur le sommeil (1) (2)

Le sommeil est une activité biologique essentielle qui correspond à une mise au repos du corps avec une activité cérébrale qui diffère de l'éveil.

L'activité cérébrale pendant le sommeil peut être mesurée par électroencéphalographie cérébrale. Les neurones émettent des signaux de nature électrophysiologique et biochimique. On peut alors les mesurer électriquement par l'EEG (électroencéphalogramme).

En pratique, l'EEG est enregistré simultanément en différents points du cuir chevelu chez les dormeurs coiffés d'un casque d'électrodes. Celui-ci possède généralement un nombre standardisé de 19 électrodes. Un signal électrique est défini par une amplitude et une fréquence données.

Chez l'homme, plus l'éveil est intense, plus les amplitudes sont faibles et les fréquences rapides. L'activité cérébrale varie de l'endormissement au réveil avec différents stades de sommeil qui se succèdent.

I.1. Les différents stades de sommeil

I.1.1. L'Éveil calme

Lors de la fermeture des yeux, des ondes alpha prédominent sur les régions occipitales à l'EEG. L'aspect de l'EEG les yeux ouverts consiste en une activité de faible amplitude (alpha et bêta) sans le caractère rythmé de type alpha.

I.1.2. Stade N1

C'est un stade de transition entre l'éveil et le sommeil. Le dormeur n'a pas l'impression de dormir, il bouge en somnolant pour trouver sa position de sommeil. À ce stade, il y a présence d'un mouvement oculaire lent, associé à une activité EEG de faible amplitude (onde thêta).

I.1.3. Stade N2

Ici, le stade sommeil est confirmé. Le dormeur bouge peu, sa respiration se ralentit et le tonus musculaire est encore présent. L'EEG enregistré montre des figures caractéristiques avec des « fuseaux », train d'ondes compris entre 11 et 16 Hz de durée supérieure ou égale à 0,5 seconde, habituellement d'amplitude maximale sur les dérivations centrales. Il y a aussi des « complexes K », qui sont des ondes aiguës négatives clairement délimitées, immédiatement suivie d'une composante positive se détachant nettement de l'activité de fond EEG. La durée totale est supérieure ou égale à 0,5 seconde, souvent d'amplitude maximale sur les dérivations frontales.

I.1.4. Stade N3 :

C'est le stade de sommeil profond. Il se caractérise par peu de mouvements, une respiration calme et régulière, un tonus musculaire qui diminue. En sommeil profond, il est difficile de réveiller le dormeur. Sur l'EEG, on observe des ondes lentes et amples, d'où son nom de sommeil à ondes lentes. Leur fréquence est de 0,5 à 2 Hz avec une amplitude pic à pic supérieure à 75 μ V, mesurée sur les régions frontales (onde delta).

I.1.5. Stade R : (3)

Il s'agit de l'abréviation de REM, *Rapid Eye Movement* en anglais, l'équivalent du sommeil paradoxal en français. Au cours de ce stade, l'activité cérébrale est intense, assez proche de celle de l'éveil. Il existe des mouvements oculaires, en saccades très rapides. Ce stade est désigné comme « paradoxal » puisque paradoxalement à l'activité cérébrale intense, le corps est complètement inerte avec une paralysie des muscles. Le diaphragme n'est pas touché et la respiration peut donc persister mais avec une forte instabilité.

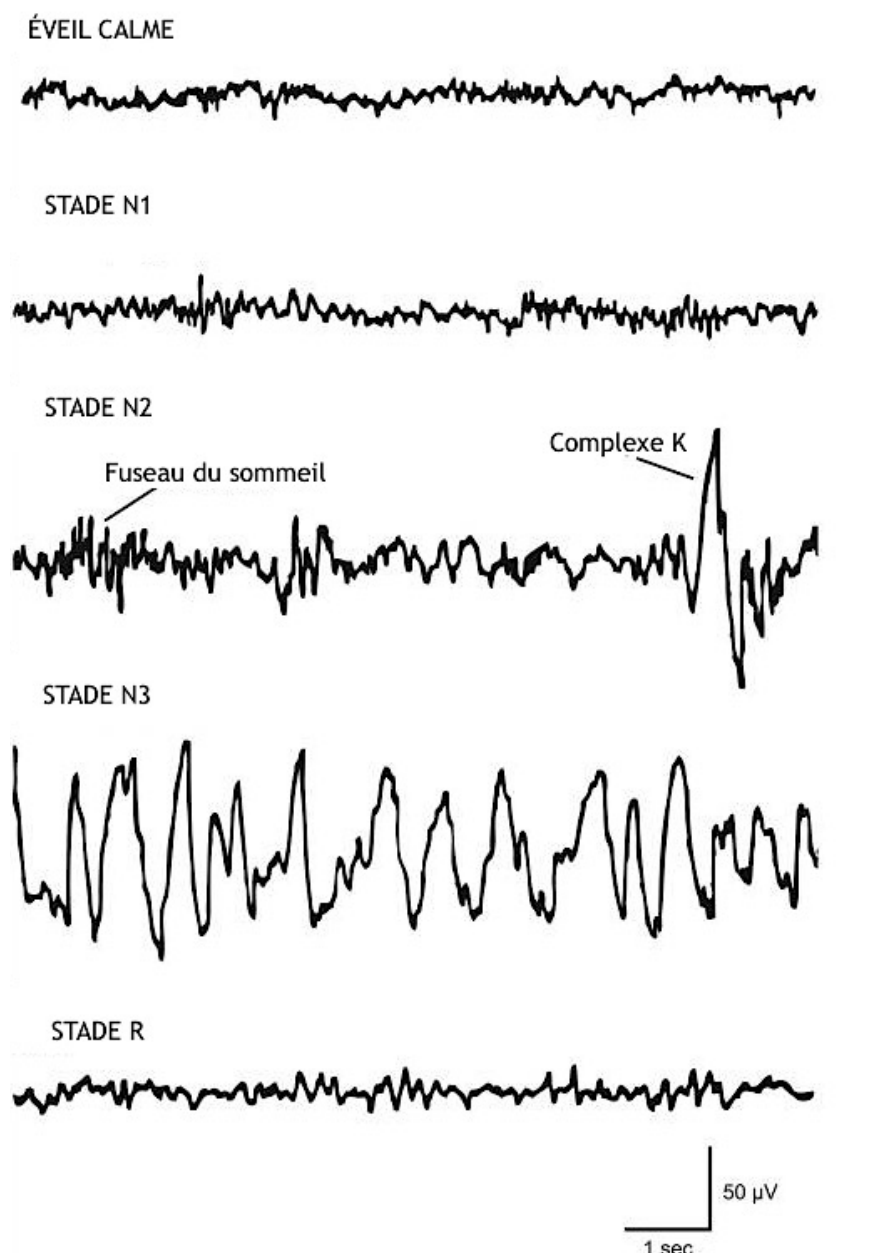
Au niveau de l'activité EEG, ce stade correspond à des ondes de faible amplitude, de fréquences mixtes sans complexes K ou fuseaux du sommeil. Il existe des ondes cérébrales dites « en dents de scie ». Ce sont des trains d'ondes de fréquence de 2 à 6 Hz, d'amplitude maximale sur les régions centrales du crâne.

Des mouvements oculaires rapides, irréguliers, sont observés et durent habituellement moins de 0,5 seconde. Le tonus musculaire est aboli ou très diminué.

C'est à ce stade que les rêves vont pouvoir se former.

D'une façon générale, l'amplitude du signal de l'EEG sera proportionnelle au degré de synchronisation de l'activité nerveuse des neurones d'une région donnée. Ainsi, l'enregistrement de l'EEG tend à être synchronisé lors du sommeil lent (stade N1 et N2) et profond (stade N3) alors qu'il tend à être désynchronisé pendant les périodes d'éveil et de sommeil paradoxal.

Figure 1 : Enregistrement EEG chez l'Homme durant les différents stades de sommeil



I.2. Les cycles de sommeil

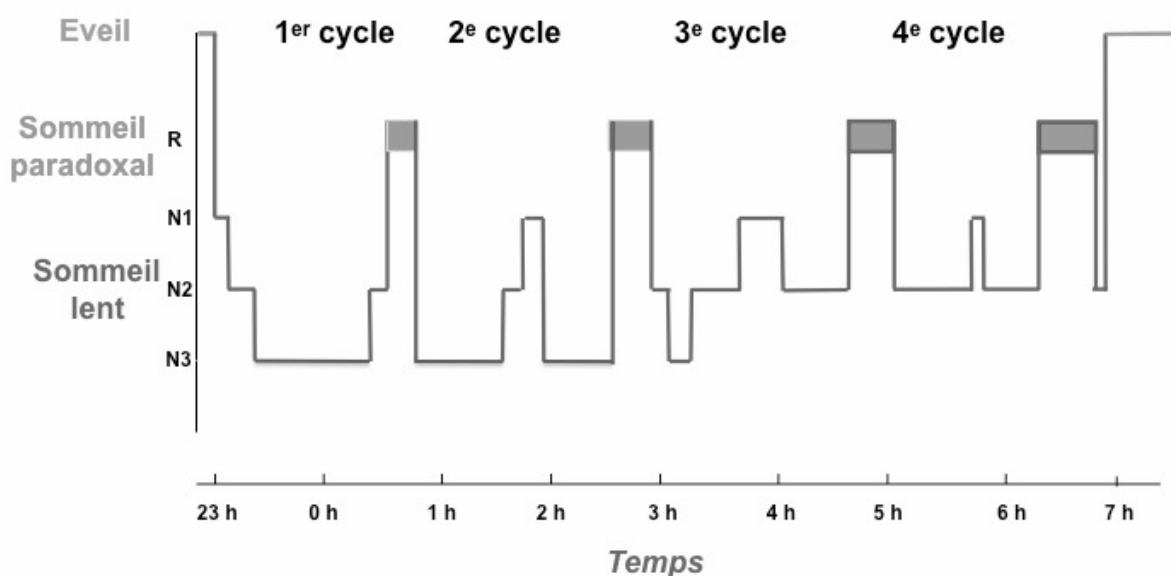
En fonction de la durée du sommeil, une nuit comporte de 4 à 6 cycles. La première période de sommeil, quel qu'en soit le stade, est définie comme l'endormissement. Il s'agit dans la majorité des cas du stade N1.

L'endormissement sera suivi par un sommeil léger (stade N1 puis stade N2) qui au bout de vingt minutes donnera le sommeil lent profond (stade N3).

Le sommeil paradoxal apparaît au bout de 90 minutes.

La succession de ces différents stades va permettre de constituer un premier cycle de sommeil. Un cycle dure environ 100 minutes. Les cycles ne sont pas strictement identiques en début et en fin de nuit. La première moitié du sommeil est particulièrement riche en sommeil lent profond, alors que la seconde moitié est essentiellement constituée par l'alternance de sommeil léger et de sommeil paradoxal.

Figure 2 : Hypnogramme montrant l'organisation des cycles du sommeil au cours de la nuit.



Le rythme propre de sommeil est propre à chaque individu et va être fonction de ses besoins, ses horaires ainsi que de ses habitudes. On va ainsi distinguer des courts dormeurs, dont le sommeil dure moins de 6 heures, et des longs dormeurs dont le

sommeil peut excéder 9 heures. Certaines personnes seront matinales alors que d'autres seront du soir, avec tous les intermédiaires entre ces extrêmes.

Avec l'âge, la durée du sommeil a tendance à se raccourcir. Les besoins seront donc différents selon l'âge des patients. Chez le nouveau-né, la durée de sommeil recommandée est de 14 à 17 heures. Pour un adolescent, les besoins en sommeil se situent entre 8 et 10 heures. Chez l'adulte, ils sont compris entre 8 à 10 heures enfin chez les seniors ces besoins sont réduits à 7 à 8 par nuit.

Des différences en fonction du sexe sont observées. En effet, les femmes ont une durée de sommeil plus longue que celle des hommes. Cependant, les femmes adultes se plaignent d'une plus mauvaise qualité de sommeil que les hommes.

I.3. Neurorégulation du sommeil

En condition physiologique, l'endormissement se fait en sommeil lent, de plus en plus profond, le sommeil paradoxal n'apparaissant qu'après un épisode de sommeil lent.

L'alternance éveil / sommeil lent / sommeil paradoxal est possible grâce à des interactions finement régulées entre des structures cérébrales qui sont particulièrement importantes pour l'endormissement et le maintien du sommeil lent.

I.3.1. Mise en place et maintien du sommeil lent.

I.3.1.1. Région préoptique (4) (5) (6) (3)

Des études historiques menées par le Pr Von Economo chez des patients atteints d'encéphalites ont permis d'identifier plusieurs régions du cerveau impliquées dans le contrôle des cycles veille-sommeil.

En effet, le Pr Von Economo a observé que des lésions cérébrales importantes, dans la région préoptique de l'hypothalamus antérieur, étaient associées à des insomnies sévères.

Les neurones qui sont particulièrement actifs pendant le sommeil se trouvent dans l'hypothalamus antérieur, plus précisément dans la partie ventrolatérale de l'aire préoptique (noyau VLPO). Ces neurones contiennent des neuromédiateurs inhibiteurs que sont le GABA et la galanine.

Néanmoins, un nombre non négligeable de neurones actifs pendant le sommeil sont aussi situés dans la région préoptique médiane (MnPO) de l'hypothalamus antérieur. L'enregistrement électrophysiologique des neurones du VLPO et du MnPO chez des rats non anesthésiés, a confirmé que les neurones enregistrés dans ces deux structures sont très actifs pendant le sommeil lent, généralement anticipant le sommeil lent de plusieurs secondes alors qu'ils sont peu ou pas actifs pendant l'éveil et le sommeil paradoxal.

Les neurones GABAergiques du VLPO et du MnOP sont les neurones responsables de l'entrée en sommeil et du maintien du sommeil.

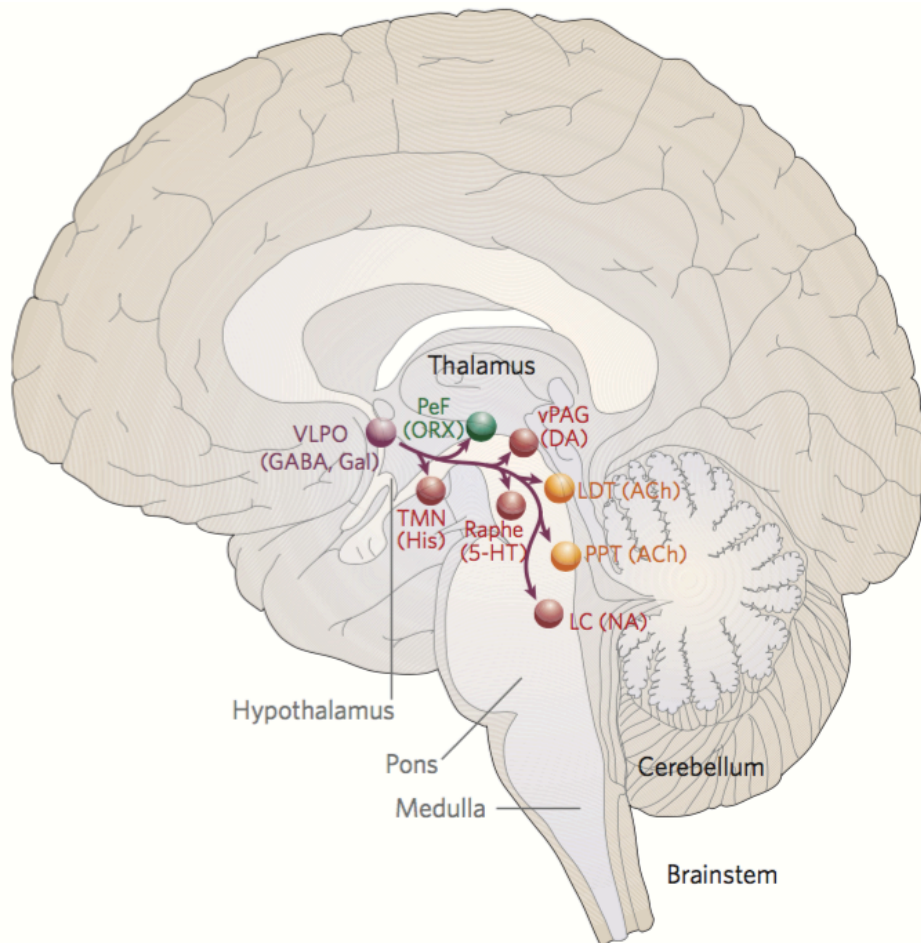
Des voies nerveuses réciproques entre les neurones du VLPO et du MnPO et l'ensemble des neurones de l'éveil ont été mises en évidence.

Les neurones GABAergiques du VLPO et du MnPO envoient des projections sur les neurones histaminergiques du noyau tubéromammillaire, les neurones à hypocrétine/orexine de l'hypothalamus tubéral, les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, et enfin les neurones cholinergiques des noyaux pédonculopontin et du noyau tegmental latérodorsal.

Il a été montré que le taux de GABA libéré dans les noyaux contenant des neurones de l'éveil est augmenté pendant le sommeil. De la même façon, les neurotransmetteurs éveillants ont un effet inhibiteur sur les neurones du VLPO.

Les neurones GABAergiques du VLPO et du MnPO vont avoir un rôle dans l'endormissement et le maintien du sommeil, notamment par leur action inhibitrice sur les structures de l'éveil.

Figure 3 : schéma montrant les principales projections du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO) sur les principaux systèmes d'excitations.



1.3.2. Les mécanismes de l'endormissement (8)

La transition éveil-sommeil est un processus progressif faisant passer l'individu d'un état d'éveil actif à un état d'éveil calme, puis à un état de sommeil lent puis profond.

Lors du processus d'endormissement, il va y avoir une compétition entre les systèmes d'éveil et sommeil. Pour s'endormir, il faut que les systèmes de l'éveil deviennent moins puissants afin que le sommeil puisse prendre le dessus.

Parmi les promoteurs du sommeil, on retrouve l'adénosine, qui est un puissant facteur favorisant l'endormissement. Celui-ci va s'accumuler tout au long de la journée, pour ensuite activer les neurones du VLPO.

Le glucose est aussi un important facteur pour la mise en place du sommeil. En effet, il facilite l'endormissement en augmentant l'excitabilité de neurones promoteurs du sommeil dans le VLPO et ralentit l'activité des neurones de l'éveil comme les neurones à hypocrotine/orexine. C'est de ce mécanisme que résultent les siestes postprandiales.

I.3.3. Mise en place et maintien du sommeil paradoxal

I.3.3.1. Structures responsables de la mise en place du sommeil paradoxal (9)

En 1959, Michel Jouvet observait pour la première fois le sommeil paradoxal. Ses observations, sur un animal décérébré, lui ont d'emblée permis de localiser les structures responsables de ce type de sommeil dans le tronc cérébral. Celles-ci permettent l'alternance entre un état d'éveil et un état ressemblant au sommeil paradoxal.

L'atonie musculaire, caractéristique de ce stade, résulte de l'hyperpolarisation des neurones moteurs de la moelle épinière par la glycine. C'est un neurotransmetteur inhibiteur libéré par des neurones du tronc cérébral. Les noyaux moteurs des nerfs crâniens sont peu soumis à l'action inhibitrice de la glycine, ce qui expliquerait la persistance des mouvements des yeux et de la face, au cours du sommeil paradoxal. Des neurones GABAergiques participent également à l'atonie musculaire.

I.3.4. Le retour à l'éveil (10) (11)

La transition entre l'état de sommeil vers l'éveil est immédiat et répond aux caractéristiques d'un interrupteur électrique On/Off.

Les neurones de l'éveil s'activent avant la fin du sommeil, permettant à l'individu de sortir de ce stade. D'après les enregistrements électrophysiologiques des neurones de l'éveil, les neurones impliqués sont ceux du locus coeruleus et ceux à hypocretine/orexine.

Ainsi, l'activation des neurones de l'éveil permet de sortir de la phase de sommeil. Cette hypothèse est renforcée par des études montrant que l'activation spécifique des neurones noradrénergiques du locus coeruleus ou des neurones à hypocretine/orexine de l'hypothalamus tubéral pendant le sommeil lent ou le sommeil paradoxal est suffisante pour conduire au réveil.

I.4. Régulation du sommeil : les processus homéostatique et circadien

Les processus homéostatique et circadien sont les principaux mécanismes de régulation du cycle veille-sommeil. En effet, ils vont contrôler les horaires de lever et

de coucher, la durée et l'organisation de notre sommeil ainsi que la qualité de notre éveil.

Chacun de ces processus a une action propre et fonctionne en adéquation : le processus homéostatique va contrôler la pression du sommeil au cours d'une journée, alors que le processus circadien dicte les heures de lever et de coucher et consolide l'éveil et le sommeil nocturne de façon adaptée tant quantitativement que qualitativement.

Des troubles du sommeil ou de l'éveil pourraient résulter d'une perturbation entraînant un déséquilibre entre ces deux processus.

I.4.1. Processus homéostatique

C'est un processus qui repose sur l'équilibre entre besoin de sommeil et temps de veille. Il permet que la pression du sommeil augmente progressivement durant la veille et diminue durant le sommeil.

La force de pression du sommeil est proportionnelle à la durée de l'éveil préalable. C'est à dire qu'en cas de privation de sommeil, la pression de sommeil sera de plus en plus forte induisant une somnolence. L'endormissement sera plus rapide et la durée de sommeil plus longue : la nuit sera communément appelée « nuit de récupération ».

Le processus homéostatique influence aussi la quantité de sommeil lent profond puisque plus la pression du sommeil est élevée, plus le sommeil sera riche en sommeil lent profond.

Si les besoins en sommeil sont couverts, la pression de sommeil au réveil sera nulle. Cette pression augmente ensuite tout au long de la journée. Pendant le sommeil, elle diminue rapidement et atteint des valeurs nulles en fin de nuit.

En revanche, les siestes en journée vont diminuer la pression du sommeil qui sera plus faible que la normale au moment du coucher, pouvant potentiellement induire une difficulté d'endormissement.

I.4.2. Le processus circadien (12)

C'est un processus régulé par les horloges biologiques de notre cerveau, générant un rythme biologique dont la période est proche de 24 heures.

Actuellement, l'horloge biologique la mieux connue est représentée par les noyaux suprachiasmatiques (SCN) de l'hypo-thalamus antérieur.

Dans ce processus interviennent différents facteurs comme la température (élevée pendant l'éveil et basse pendant le sommeil), la lumière, les activités, la mélatonine mais aussi les horaires de coucher et de lever, les horaires des repas, la vie sociale.

1.4.2.1. Le rôle de la mélatonine (3)

La mélatonine (N-acétyl 5-méthoxytryptamine), principale hormone de la glande pinéale est synthétisée selon un rythme circadien très marqué, de forte amplitude, généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Elle est également synthétisée dans d'autres tissus comme la rétine, le tractus gastro-intestinal et les lymphocytes. La caractéristique du rythme circadien de la mélatonine est son importante sécrétion nocturne tandis que les taux diurnes sont très bas. Elle joue un rôle dans la régulation du cycle veille-sommeil.

La lumière est le principal facteur de l'environnement agissant sur la sécrétion de mélatonine en la freinant.

Il s'agit du premier synchroniseur endogène de notre horloge biologique. Les concentrations sanguines s'élèvent quelques heures avant l'heure de sommeil habituelle pour atteindre un pic au milieu de la nuit et atteindre un niveau basal, une heure ou deux après l'heure habituelle d'éveil.

Plusieurs récepteurs à la mélatonine sont identifiés : les récepteurs MT1 et MT2 sont présents au niveau cérébral et ont des effets régulateurs de la transmission GABAergique.

Les récepteurs MT3 ont quant à eux un rôle antioxydant.

L'administration de mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement, augmente la qualité et la durée du sommeil sans altérer son architecture.

1.4.2.2. Le rôle du cortisol (3)

Une autre hormone qui a été étudiée dans le cadre de la régulation du sommeil est le cortisol. Le cortisol est produit de manière très pulsatile, avec de faibles niveaux le soir et au début de la nuit, et une augmentation tardive en fin de

nuit culminant juste après le réveil. Le cortisol, comme la mélatonine, est soumis à un fort contrôle circadien avec une influence mineure du sommeil.

Une élévation à court terme du cortisol peut entraîner une augmentation du sommeil lent. Cependant une élévation chronique du taux de cortisol peut entraîner une réduction des stades N1, N2 et N3 du sommeil.

Les personnes atteintes de la maladie d'Addison, caractérisée par une capacité réduite à produire du cortisol, ont un sommeil relativement normal.

Les individus atteints de la maladie de Cushing, caractérisée par un taux de cortisol élevé, ont un sommeil fortement perturbé et présentent une fragmentation accrue du sommeil et un temps de latence réduit d'apparition du sommeil paradoxal.

1.4.2.3. Le rôle de la lumière.

Un flash lumineux pendant la nuit induit de l'éveil chez les animaux diurnes, incluant les humains, alors qu'il induit du sommeil chez les animaux nocturnes. Les mécanismes impliqués ne sont pas très bien compris à ce jour, mais il a été montré que les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine captent l'information lumineuse et ciblent les neurones du VLPO pour moduler leur activité.

C'est le synchroniseur environnemental le plus puissant du processus circadien. Son effet passe par l'activation de photorécepteurs rétiniens : cônes et bâtonnets mais aussi les cellules ganglionnaires à mélanopsine directement connectées au noyau suprachiasmatique et qui ont un pic de sensibilité pour la lumière bleue. La synchronisation nécessite une exposition lumineuse adaptée, en horaire et en intensité.

L'exposition à un écran d'ordinateur ou tablette à LED (riches en lumières bleues) avant le coucher inhibe la sécrétion de mélatonine, active la vigilance, retarde l'endormissement et diminue l'éveil matinal.

Un trouble circadien et/ou une exposition inadaptée à la lumière expliquent certaines insomnies.

1.4.2.4. Le rôle de l'activité physique

On recommande pour un maintien d'une bonne santé une activité physique modérée de 30 minutes minimum cinq jours par semaine.

Le mécanisme d'action de l'activité physique sur le sommeil reste flou et pourrait passer par l'augmentation de production nocturne de mélatonine, suite à une activité physique ou par l'adaptation à l'effort : température, afférence lumineuse, etc.

1.4.2.5. Le rôle de l'alimentation

Consommer un diner contenant des glucides à index glycémique élevé (pomme de terre, carotte cuite, baguette) favorise l'endormissement. Cet effet est d'autant plus vrai que le diner est pris 3 à 4 heures avant le coucher. L'effet bénéfique des tisanes reste encore à démontrer.

1.5. La régulation veille sommeil

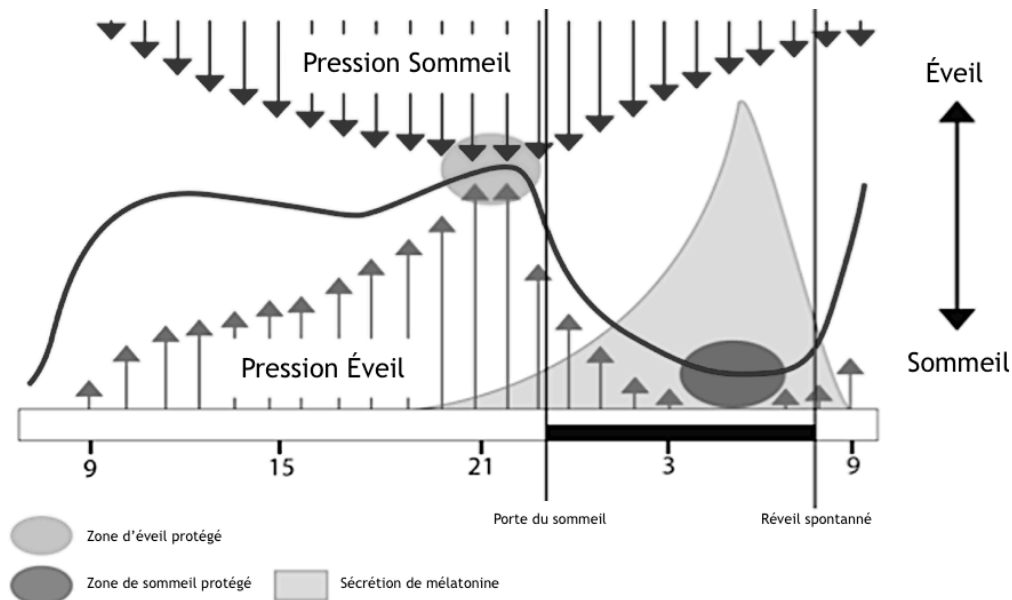
Par l'intermédiaire du processus homéostatique, la pression du sommeil va augmenter tout au long de la journée. À la pression du sommeil va s'opposer la pression de l'éveil. Celle-ci est sous contrôle du processus circadien et atteint son maximum en fin de journée quand la température corporelle est la plus élevée.

Deux heures après le début de la sécrétion de la mélatonine, la pression d'éveil chute brutalement (ouverture de la porte du sommeil). La pression du sommeil est importante, l'endormissement se fait donc facilement.

En fin de nuit, les pressions de sommeil et d'éveil sont basses ce qui prolonge la durée du sommeil (zone de sommeil renforcée). La température corporelle est à ce moment très basse et on observe un pic de sécrétion de mélatonine.

L'arrêt de la sécrétion de mélatonine et l'élévation de la pression de l'éveil provoquent le réveil matinal spontané.

Figure 4 : régulation veille sommeil sur 24 heures.



En résumé, l'endormissement et le maintien du sommeil lent semblent clairement influencés par l'activation des neurones GABAergiques du VLPO et du MnPO. La mise en activité des neurones du sommeil est dépendante de nombreux facteurs physiologiques (pression de sommeil) et environnementaux (diminution des entrées sensorielles et ralentissement des neurones de l'éveil). La mise en place du sommeil paradoxal dépend quant à lui de neurones distribués dans le tegmentum dorsal du pont. Ils peuvent se mettre en action lorsque la pression de sommeil diminue et que les neurones de l'éveil sont maintenus silencieux.

La régulation des états de vigilance résulte de ces systèmes finement contrebalancés et influencés par les facteurs environnementaux tels que la lumière, le bruit, l'état métabolique ou de stress de l'individu.

II. Généralités sur l'insomnie (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19)

L'insomnie est un trouble du sommeil touchant 10% de la population adulte mondiale. Elle se définit comme le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice. L'insomnie aura des répercussions diurnes à titre de somnolence, fatigue, d'altération des performances,

de difficulté de concentration et l'apparition de symptômes affectifs (comme par exemple l'irritabilité).

Le terme insomnie regroupe plusieurs notions que sont :

- Les insomnies initiales qui sont des difficultés à l'endormissement (mettre plus de 30 minutes à s'endormir).
- Les insomnies de maintien : fait d'avoir un temps d'éveil intra-sommeil d'au moins 30 minutes ou se réveiller au moins deux fois par nuit avec des difficultés pour se rendormir.
- Les insomnies terminales : difficulté à maintenir le sommeil matinal, se réveiller au moins une heure avant l'heure choisie.

II.1. Physiopathologie de l'insomnie (20)

Chez l'insomniaque, l'hyperéveil physiologique est suggéré par l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, de la vasoconstriction périphérique.

Il y aurait aussi une activation accrue, au moment du coucher et pendant la nuit, de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en faveur d'une dysrégulation neuroendocrinienne et une diminution du niveau nocturne de mélatonine plasmatique chez l'insomniaque chronique. L'insomnie pourrait être aussi due à une prédisposition génétique de l'individu.

Il pourrait aussi y avoir une déficience dans la neurotransmission inhibitrice des voies sérotoninergiques ou GABAergiques, ou une activation accrue des composants centraux de réponses au stress.

II.2. Les différents types d'insomnies (21)

Selon le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013), on distingue:

- Les insomnies aiguës ou de courte durée (moins de 3 mois). L'événement déclenchant est généralement du stress ou un changement de vie nécessitant une adaptation (divorce, chômage, décès). Elle peut se résoudre si le stress a

disparu ou si l'adaptation a été faite. À ce stade, Il y a un risque de passage à la chronicité.

- Les insomnies chroniques durent plus de 3 mois. On distingue des insomnies primaire et secondaire (suite à une maladie par exemple). Les causes de l'insomnie chronique sont souvent multifactorielles et difficilement identifiables a priori. L'insomnie chronique concerne environ 8 à 10 % de la population.

On peut qualifier cette perturbation du sommeil d'insomnie primaire quand elle survient en l'absence de cause identifiée, c'est à dire en l'absence de problème médical, d'un trouble mental, de la prise de substances stimulantes, autres troubles comme le syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil, etc).

Dans une grande majorité, des cas l'insomnie est associée à une ou plusieurs des conditions vues ci-dessus, on parle dans ce cas d'insomnie comorbide.

II.2.1. Les insomnies sans comorbidités

Dans ce premier temps, nous allons nous intéresser aux insomnies n'étant pas associées à d'autres pathologies.

Parmi ces insomnies, on retrouve l'insomnie psychophysiologique qui est caractérisée par une tension somatisée et un conditionnement négatif au sommeil. Ce type d'insomnie a tendance à s'auto-entretenir.

Il existe aussi des troubles de la perception du sommeil où le patient se plaint d'un sommeil très altéré voire de ne pas dormir. Cependant, cette sensation de manque de sommeil n'est pas retrouvée sur les données objectives d'exploration.

Il se pourrait que les sujets atteints de ce trouble aient un niveau d'activité physiologique plus élevé que celui des bons dormeurs. Il se pourrait aussi qu'ils aient une activité mentale profuse pendant leur sommeil, activité réflexive notamment, différente du rêve, expliquant qu'ils n'éprouvent jamais cette impression de «coupure» normalement induite par le sommeil.

Les insomnies circadiennes appartiennent aussi à ces insomnies sans comorbidités. Elles sont caractérisées par une avance ou un retard de phase, des décalages horaires et des irrégularités des cycles veille-sommeil.

L'Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate est un type d'insomnie sans comorbidité en rapport avec des horaires impropres, des consommations ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

Enfin parmi ces insomnies, nous retrouvons aussi les insomnies idiopathiques. Ce sont des insomnies sans causes organiques ou psychiatriques évidentes.

II.2.2. Les insomnies comorbides à une maladie psychiatrique : (22)

Certaines psychoses comme la schizophrénie sont souvent associées à des troubles du sommeil.

De même, l'insomnie est un symptôme fréquemment trouvé chez des individus présentant une dépression majeure. Le réveil précoce est une caractéristique des insomnies retrouvées au cours d'une dépression mais on peut aussi retrouver des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes.

Dans l'accès maniaque, l'insomnie est un des signes les plus précoces et les plus constants. L'insomnie est un signal qui permet d'alerter l'entourage. L'insomnie maniaque se singularise par le fait d'être bien supportée. Le patient dort bien moins de 5 heures, se réveille disponible, ne présentant ni fatigue, ni somnolence: il n'éprouve pas le besoin de dormir.

Des insomnies d'endormissement et des réveils nocturnes sont retrouvés lors de troubles anxieux du fait de la réflexion anxieuse au moment du coucher. De plus, on peut retrouver des insomnies dans les états de stress post traumatique.

II.2.3. Les insomnies comorbides à une maladie organique :

Des insomnies sont retrouvées dans des maladies neuro-dégénératives sans démences associées (ex : maladie de Parkinson).

On trouve aussi des insomnies familiales qui sont des maladies autosomiques récessives se caractérisant par des insomnies résistantes aux traitements.

Des insomnies sont aussi retrouvées chez des patients atteints du syndrome des jambes sans repos et d'apnée-hypopnées du sommeil. En raison d'un besoin de bouger sans cesse les jambes, le syndrome des jambes sans repos est responsable de difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil.

Des maladies cardiovasculaires, comme l'insuffisance cardiaque gauche, sont responsables d'insomnie (toux nocturnes). L'angor et l'infarctus empêchent le sommeil par la douleur et l'anxiété qu'ils provoquent.

Les maladies broncho-pulmonaires, gastroduodénales, rhumatologiques ou une insuffisance rénale sont aussi génératrices d'insomnies.

II.2.4. Insomnies liées aux médicaments et autres substances

Certains médicaments comme les amphétamines, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antiparkinsoniens peuvent provoquer des insomnies.

La consommation d'alcool doit être activement évaluée et prise en compte lors de la planification du traitement. L'alcool est une stratégie courante d'auto-traitement inadaptée chez les patients souffrant d'insomnie et peut contribuer au maintien du trouble du sommeil ou en être la cause.

II.3. Les conséquences de l'insomnie (23)

Ces troubles du sommeil ont des conséquences importantes sur le bien-être, la santé, la scolarité, ainsi que sur la vie économique et professionnelle.

Selon l'HAS, les conséquences de l'insomnie sur le plan de la santé individuelle consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, indépendamment de comorbidités éventuelles, et induisent une qualité de vie globalement comparable à celle des personnes ayant une maladie chronique.

Les insomniaques auraient un risque accru d'accidents de la route et d'accidents du travail, notamment en raison des effets résiduels des hypnotiques.

L'insomnie, surtout quand le temps de sommeil est court, favorise certaines maladies, notamment le diabète de type 2, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, rhumatologiques et digestives.

L'insomnie peut jouer un rôle dans le développement des troubles cognitifs et de la démence.

De façon plus certaine, l'insomnie semble être un facteur de risque de dépression, d'anxiété et de suicide.

II.4. Le diagnostic de l'insomnie (24) (20)

Il s'agit de définir l'histoire de l'insomnie et ainsi de déterminer si l'insomnie est occasionnelle et transitoire ou plutôt chronique. On cherche à établir si l'insomnie est initiale, de maintien ou terminale. Le diagnostic d'insomnie est purement clinique.

Pour le Pr LEGER, l'agenda du sommeil est le moyen à la fois le plus simple et le plus indiqué pour évaluer l'insomnie. L'agenda permet donc au patient de reporter pendant une période d'au moins dix jours :

- ses horaires de coucher, d'endormissement, de lever et de réveil
- d'éventuel éveils nocturnes ou épisodes de siestes dans la journée
- la prise d'hypnotiques ou de produits pour dormir
- les répercussions dans la journée qui suit
- éventuellement associé à des échelles visuelles analogiques permettant d'apprécier la qualité du réveil, de la journée, d'éventuelles préoccupations sur le sommeil, le stress, l'anxiété ou l'humeur triste.

À partir de l'agenda, le clinicien peut évaluer la sévérité et la fréquence des troubles du sommeil : du mauvais sommeil à l'insomnie, le type d'insomnie, la régularité des horaires de lever et coucher, les variations liées au week-end. Il peut aussi suivre l'évolution dans le temps après prise en charge des troubles du sommeil.

D'autres questionnaires plus spécialisés sont utilisés dans les centres du sommeil ou pour les études : l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI), le questionnaire du sommeil de l'Hôtel-Dieu (HD-42), l'échelle de sévérité de l'insomnie (ISI).

Partie 2 : Les principaux traitements de l'insomnie

De nombreux traitements pour traiter les insomnies existent. Nous verrons les méthodes non pharmacologiques ainsi que les différentes options pharmacologiques.

I. Les traitements non pharmacologiques

Les traitements non pharmacologiques sont des méthodes efficaces et peu coûteuses qui, soit améliorent le temps d'endormissement, soit allongent la nuit de 30 minutes ou plus.

I.1. L'hygiène du sommeil (25) (26) (13) (17)

Il est important de conseiller au patient insomniaque d'avoir une bonne hygiène de sommeil.

On pourra conseiller de respecter des heures de coucher et de lever (même les week-ends sans faire de « grasses matinées »), d'éviter les siestes dans la journée. Il est possible de mettre en place une « routine du coucher » c'est-à-dire effectuer les mêmes gestes le soir avant de se coucher pour que le corps sache que le coucher arrivera dans les minutes suivantes. Ces gestes peuvent être le brossage des dents, la fermeture des stores ou volets.

Le réveil-matin doit être placé de façon à ce que l'insomniaque ne puisse voir l'heure pour éviter toute angoisse face au temps qui passe et à la diminution de son temps de sommeil.

Pour favoriser le sommeil, il est conseillé de se coucher dans une pièce à la température adaptée, sombre et sans bruits.

Le soir, il faut éviter les repas trop riches ou trop copieux qui peuvent gêner le sommeil. En cas de repas généreux, attendre quelques heures avant de se coucher.

Il est important de s'exposer en journée à la lumière du jour qui va permettre comme vu précédemment de réguler les horloges internes et de diminuer les troubles circadiens.

Il est préférable d'éviter les stimulants (tabac, alcool, caféine, théine, chocolat) après la fin d'après-midi et tout du moins ne pas en consommer quatre heures avant le coucher.

L'exposition aux écrans en particulier des tablettes et Smartphones est à proscrire avant le coucher, exposant le patient à des lumières fortes pouvant dérégler les horloges internes. Cette interdiction est à nuancer pour les écrans de télévision du fait de la distance entre celle-ci et le patient. Il est toutefois déconseillé de regarder la télévision au lit.

Pour les activités physiques intenses, il est recommandé de les pratiquer au cours de la journée plutôt que le soir.

De plus, une activité physique ayant lieu en fin d'après-midi permet un sommeil plus profond et plus récupérateur. La pratique d'une activité physique trois fois par semaine et d'une intensité suffisante est recommandée pour améliorer la qualité du sommeil.

I.2. Les thérapies comportementales et cognitives (TCC). (27) (17) (28) (15) (29) (30) (20) (18)

Les thérapies comportementales et cognitives sont des méthodes ici axées sur le sommeil qui comprennent des procédures psychologiques et comportementales comme la restriction du sommeil, le contrôle des stimuli, la relaxation, les stratégies cognitives et l'éducation à l'hygiène du sommeil.

I.2.1. Restriction du sommeil :

Il est nécessaire pour le sujet insomniaque de restreindre le temps passé au lit. En effet, par manque de sommeil il a tendance à se coucher plus tôt et à se lever plus tard pour augmenter l'espoir de s'endormir. Cette méthode est contre-productive et augmente le temps passé au lit sans dormir.

Il doit restreindre son temps passé au lit de façon à ce que le rapport du temps de sommeil sur le temps passé au lit atteigne les 85%. Pour cela, on calcule le temps moyen de sommeil. La restriction de sommeil se pratique en retardant l'heure du coucher par tranches de 15 minutes, mais en maintenant une heure de lever

constante. Si au bout de 10 jours, l'efficacité du sommeil ne s'améliore pas, on retarde l'heure du coucher de 15 minutes supplémentaires.

Le temps passé au lit ne doit cependant pas descendre en dessous de 5 heures. Le sujet ne doit pas faire de sieste pendant la journée.

Par la suite, en fonction de l'amélioration obtenue, le temps de sommeil peut être augmenté progressivement, de 15 minutes en 15 minutes, en avançant l'heure du coucher.

I.2.2. Contrôle des stimuli :

Lors d'insomnies répétées sur plusieurs nuits, l'individu va se créer un conditionnement négatif qui va provoquer et maintenir l'insomnie. Il va y avoir une association négative entre l'environnement de la chambre à coucher et les stimuli ambiants. Une réponse d'éveil réflexe se déclenchera à l'entrée dans la chambre par ce conditionnement négatif. Le but va être de recréer un lien positif entre le lit et le sommeil, le sujet souffrant d'insomnie devra se coucher lorsque la fatigue se fait sentir et non pas en fonction de l'heure.

Il doit sortir du lit lorsqu'il est incapable de dormir, c'est-à-dire qu'en cas d'apparition d'insomnie, il est conseillé de ne pas rester au lit en attendant que le sommeil vienne mais plutôt de se lever au bout de 20 minutes si le sommeil ne vient pas.

De plus, le lit doit être consacré au sommeil et ne pas être parasité par d'autres activités (regarder la télévision, lire, travailler ou manger au lit).

I.2.3. Relaxation

Des techniques de relaxation comme la méditation, les méthodes de respiration, la sophrologie ou le yoga peuvent aider le patient à gérer les pensées pouvant nuire à son sommeil surtout lorsque la composante anxieuse est importante.

I.2.4. Mise en place des TCC

L'approche la plus courante comprend une composante comportementale (contrôle du stimulus, restriction du sommeil, relaxation) combinée à une composante cognitive et éducative (hygiène du sommeil). L'objectif de la TCC est de changer les facteurs qui favorisent l'insomnie, notamment les facteurs comportementaux (mauvaises habitudes de sommeil, horaires de sommeil

irréguliers), psychologiques (anxiété) et physiologiques (tension mentale et somatique, hyperactivité).

Les principales indications de la TCC comprennent l'insomnie persistante, primaire ou comorbide, et l'insomnie chez les adultes jeunes et âgés. La prudence est recommandée pour l'utilisation de la restriction de sommeil, qui pourrait produire de la somnolence diurne ou exacerber les épisodes de manies chez le patient bipolaire. En cas de somnolence diurne, une vigilance particulière doit être faite en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

En pratique, les TCC se déroulent sur quatre à six séances hebdomadaires, bien que le nombre de visites de suivi puisse varier en fonction de la gravité de l'insomnie, de la comorbidité et de la motivation du patient. Ces traitements sont efficaces pour tous les adultes, y compris les personnes âgées, et peuvent être faits individuellement ou en groupe.

Les formes d'insomnie doivent être traitées par des spécialistes de la médecine du sommeil comportemental.

Le succès de la TCC dépend de la volonté du patient de se conformer aux recommandations de traitement. Pour optimiser les résultats, des visites de suivi sont souvent nécessaires pour suivre les progrès, résoudre les problèmes et fournir des conseils et un soutien.

Le centre du sommeil et de la vigilance de l'hôtel Dieu de Paris a montré l'efficacité de la thérapie comportementale et cognitive dans l'insomnie et la dépression comorbides. Les résultats ont montré un effet non seulement sur l'insomnie mais aussi sur la dépression. (31)

II. Les Traitements Pharmacologiques

Le but de ces thérapeutiques est de diminuer le temps de latence de l'endormissement et/ou de maintenir le sommeil. Pour traiter l'insomnie, les médicaments diminuent l'activité d'un ou de plusieurs systèmes cérébraux de promotion de l'éveil : la noradrénaline, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine, la dopamine et l'hypocrétine/orexine. (32) (33) (34)

Dans cette partie nous allons traiter des benzodiazépines hypnotiques, du zopiclone et zolpidem. Enfin, nous aborderons un type de traitement de plus en plus utilisé, les antagonistes de l'orexine.

Les antihistaminiques H1 seront quant à eux développés dans la partie 3.

II.1. Les traitements modulant l'activité du GABA

La grande majorité des traitements prescrits aujourd'hui pour lutter contre les insomnies vont jouer sur l'activité GABAergique, notamment en jouant sur le récepteur GABA-A.

Les récepteurs GABA-A sont des structures transmembranaires avec un canal ionique chlorure central.

Les récepteurs GABA-A sont des hétéropentamères. Les 5 sous-unités protéiques peuvent être de types α , β , γ , δ , ϵ , π , θ , et circonscrivent le canal aux ions Cl⁻.

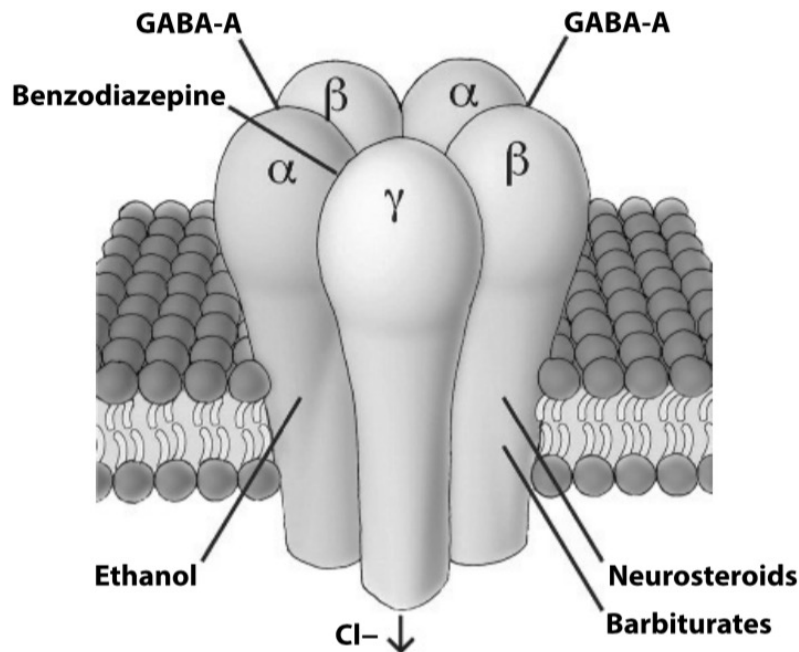
Ces sous-unités peuvent avoir des isoformes conduisant à une vingtaine de sous types du récepteur GABA-A. La forme la plus répandue du récepteur GABA-A est $2\alpha1 - 2\beta2 - 1\gamma2$, trouvée dans la plupart des aires cérébrales, associée particulièrement à des interneurons de l'hippocampe, du cortex, des cellules de Purkinje du cervelet.

Le site de liaison au GABA se situe sur les sous-unités α et β .

Ce récepteur canal est perméable aux ions chlorures. Lorsque le GABA se fixe sur le site de liaison du GABA, des ions chlorures négatifs peuvent pénétrer dans la cellule, c'est un processus qui hyperpolarise la membrane cellulaire et diminue la probabilité d'un potentiel d'action.

Les récepteurs GABA-A sont les récepteurs inhibiteurs les plus importants du système nerveux central car ils sont très répandus, en particulier dans les régions corticales.

Figure 5 : schéma d'un récepteur GABA A et de ses sites de fixations



Parmi les classes de médicaments qui agissent sur le récepteur GABA-A, on retrouve les benzodiazépines (BZD) mais aussi les « Z-Drugs » (zopiclone, zolpidem, zaleplon, eszopiclone). Les barbituriques et les anesthésiques locaux vont aussi agir sur ce type de récepteur.

Les effets de ces médicaments (l'action pharmacodynamique) sur le sommeil sont proportionnels aux taux plasmatiques des médicaments (effets pharmacocinétiques). (35) (36)

II.1.1. Les Benzodiazépines (37) (32) (19) (38) (39)(40)

Apparues dans les années 1970 dans le traitement des insomnies, les benzodiazépines sont des molécules se fixant sur le récepteur GABA-A au niveau de la liaison entre les sous unités α et γ .

L'action des BZD dépend du sous-type de la sous-unité α du récepteur GABA-A. La sous-unité $\alpha 1$ leur donne une action plutôt sédative, hypnotique, des effets amnésiants, un potentiel addictif et un effet anticonvulsivant.

La sous-unité $\alpha 2$ leur confère une action anxiolytique, de myorelaxation et un effet hyperalgique. La sous-unité $\alpha 3$ conduit à un effet anticonvulsivant et une

myorelaxation. Enfin, la sous-unité $\alpha 5$ serait responsable d'ataxie et de troubles cognitifs.

Les benzodiazépines agissent comme des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A. En effet, les BZD ne sont pas en compétition avec le GABA, leur fixation sur le récepteur va modifier la conformation du récepteur permettant une entrée plus importante des ions chlorure lors de l'activation par le GABA. Le neurone sera hyperpolarisé et son excitabilité ainsi diminuée. Il en résulte un effet inhibiteur plus important que lorsque seul le GABA est présent.

Les benzodiazépines interagissent avec les différentes sous-unités du récepteur GABA-A avec différentes affinités, ce qui explique une partie de la variation de leurs réponses pharmacologiques.

C'est par ce mécanisme de potentialisation de l'effet inhibiteur du GABA sur l'éveil que ces molécules vont avoir des effets dans l'insomnie. Ils vont permettre une diminution du temps de latence du sommeil ainsi qu'une amélioration du maintien du sommeil diminuant les réveils nocturnes.

Tableau 1 : Les Benzodiazépines utilisées dans l'insomnie

BENZODIAZÉPINES HYPNOTIQUES				
Cible biologique	DCI	Nom commercial	Dose (mg)	T1/2
Sous unités $\alpha 1$ et $\alpha 2$	Estazolam	Nuctalon®	2 mg	17h
	Triazolam	Ex Halcion®	0,125 mg	2,5h
	Témezolam	Normison®	10 mg	10h
	Loprazolam	Havlane®	1 mg	8h
	Lorazépam	Témesta®	1 mg	13h
	Flunitrazépam	Rohypnol®	1 mg	70h
	Lormétazépam	Noctamide®	1 mg	10h
	Nitrazépam	Mogadon®	5 mg	32h

Les principaux effets indésirables des BZD sont une sédation excessive, une incoordination motrice à titre d'ataxie, une déficience cognitive, des céphalées et étourdissements et une amnésie antérograde. Une somnolence diurne résiduelle

peut être constatée avec l'administration de BZD à demi-vie longue ou à action prolongée.

Les BZD sont contre indiquées en cas de dépression respiratoire ou d'apnée du sommeil du fait de leurs effets indésirables respiratoires.

En cas d'administration chez une personne âgée, il y a un risque supplémentaire de chute et d'accident. De même, il est préférable d'être vigilant quant à la prise de ces molécules chez les travailleurs sur machines dangereuses et les conducteurs.

Lors de la prise de BZD à demi-vie courte (Triazolam par ex) ou à demi-vie intermédiaire (Loprazolam et Lorazépam), il y a un risque de développer une anxiété rebond, en général en fin d'après-midi.

La structure du sommeil semble être altérée lors de la prise de BZD. Sur les tracés EEG, le sommeil lent profond (important pour la récupération) et le sommeil paradoxal (important pour l'apprentissage et la mémorisation) sont réduits.

Lors de prise de BZD, la réduction de la puissance des ondes delta sur l'EEG peut en partie expliquer les déficits matinaux pour la mémoire déclarative, l'apprentissage procédural et l'attention.

L'administration aiguë et à court terme de BZD altère les fonctions cérébrales telles que l'apprentissage et la mémoire. La mémoire de l'information acquise avant l'administration du médicament (mémoire rétrograde) n'est pas altérée, mais l'acquisition post-médicament (mémoire antérograde) est constamment altérée par les BZD.

L'administration de BZD peut entraîner une dépendance et un phénomène d'accoutumance. Le patient se plaint d'un mauvais sommeil avec des doses qui étaient auparavant efficaces.

Les benzodiazépines en agissant sur les récepteurs GABA-A, notamment ceux contenant la sous-unité $\alpha 1$, des interneurones voisins vont activer les neurones dopaminergiques du tegmentum ventral. Cette activation va permettre une libération de dopamine dans l'aire mésolimbique. C'est cette libération de dopamine dans l'aire mésolimbique qui est à l'origine du potentiel addictif des drogues. Ainsi, le mécanisme de dépendance mis en jeu lors d'un traitement par une benzodiazépine est le même que celui à l'origine d'addiction aux drogues.

Le risque de dépendance lors de la prise de benzodiazépine est plus fréquent quand le patient a des antécédents de maladies mentales et lorsque le nombre de médicament pris est important.

La dépendance peut avoir lieu avec de faible dosage et en l'absence de tolérance au traitement.

D'un point de vue comportemental, la dépendance aux benzodiazépines pousse typiquement à aller consulter plusieurs médecins, obtenir plusieurs ordonnances et des délivrances dans plusieurs pharmacies. (41)

L'arrêt brusque des BZD est associé à une insomnie rebond. L'insomnie rebond correspond en une aggravation, par rapport à l'insomnie initiale, suite à l'arrêt du traitement. L'insomnie rebond est un phénomène transitoire qui se régule en quelques jours, ce qui permet de la différencier de la rechute. Elle serait due à une augmentation des composantes anxieuses pendant la journée. L'insomnie de rebond peut être constatée suite à de courts traitements voire à la prise unique d'une BZD, elle semble aussi dépendre de la dose. Pour limiter ce phénomène de rebond, il est préconisé d'utiliser la dose efficace la plus petite possible. L'arrêt et la diminution du traitement se font par paliers progressifs d'au moins une semaine. Le temps des paliers est à allonger en cas de traitements prolongés.

Dans les derniers dosages (demi comprimé et quart de comprimé), il est recommandé d'allonger les paliers plus d'un point de vue psychologique que pharmacologique.

À l'arrêt d'un traitement par BZD, il est possible d'observer un syndrome de sevrage. Il semble que 10 à 30% des utilisateurs chroniques de BZD en dépendent physiquement et que 50% de tous les utilisateurs souffrent de symptômes de sevrage. Il est la preuve de l'accoutumance aux BZD.

Le syndrome de sevrage correspond en un ensemble de symptômes qui surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel en BZD. On distingue des symptômes physiologiques, cognitifs, émotionnels et comportementaux.

Le syndrome de sevrage ne s'observe qu'après des traitements de longue durée, en général supérieur à un an. Il s'observe plus rapidement avec des molécules à demi-vie courte (en 2 à 3 jours) qu'avec les molécules à demi-vie longue (5 à 10 jours).

Les symptômes physiques retrouvés dans ce syndrome sont à titre de tension musculaire, spasmes, douleurs, syndrome grippal, bouche sèche, vision trouble et tachycardies. Au niveau psychique, ce syndrome se caractérise par de l'anxiété et des troubles paniques, dépression et sautes d'humeurs, trouble de la concentration, perte d'appétit, cauchemars, hallucinations.

La durée du traitement mais aussi la dose sont des facteurs de risques importants pour le développement du syndrome de sevrage.

L'ANSM a lancé un plan contre le mésusage des benzodiazépines. Leur consommation étant en France l'une des plus importantes d'Europe. En effet, l'ANSM estime qu'en 2012, 4,2 millions de français ont utilisé une benzodiazépine à visée hypnotique. La durée médiane de traitement est de 7 mois et environ la moitié des sujets traités le sont depuis plus de 2 ans. Rappelons que la durée maximale de prescription pour les benzodiazépines hypnotiques est de 4 semaines. Pour limiter ces abus, l'ANSM souhaite lancer dans l'avenir la prescription sur ordonnance sécurisée ainsi que réduire la taille des conditionnements. (42)

D'un point de vue pharmacocinétique, L'absorption des BZD est rapide, ce qui est bénéfique pour l'apparition du sommeil. Elles sont pour la plupart métabolisées par le CYP3A4.

Les demi-vies d'élimination varient considérablement en fonction de la molécule et sont corrélées avec la durée d'action et le risque de sédation résiduelle le jour suivant.

II.1.2. Les « Z-Drugs » (37) (39)

On entend par « Z-drugs », les hypnotiques dont les DCI contiennent la lettre « z » que sont le Zopiclone, le Zolpidem, le Zaleplon et l'Eszopiclone.

Ces molécules ne font pas partie de la famille des BZD mais vont avoir un mécanisme d'action similaire puisque ce sont des modulateurs allostériques du récepteur GABA-A.

La sélectivité pour les sous types alpha du récepteur GABA-A dépend de la molécule. En ce qui concerne le Zopiclone et l'Eszopiclone, ils se lient de façon non

sélective aux différents sous types alpha. Le Zolpidem et le Zaleplon sont plutôt sélectifs des sous types alpha 1 permettant de limiter les effets secondaires.

Au niveau de l'architecture du sommeil, ces médicaments comme les BZD vont diminuer le sommeil lent profond. Cependant, le temps passé en sommeil lent profond est plus long chez les patients traités avec une Z-drugs qu'avec une BZD.

Tout comme les BZD, ces molécules exposent elles aussi à un phénomène de dépendance, d'abus, de prise chronique, de tolérance et de sevrage à l'arrêt. (43) Cependant, les effets à titre d'insomnies de rebond, de tolérance et de dépendance sont moins fréquents qu'avec les BZD, ce qui a poussé les prescripteurs à utiliser ces molécules plutôt que les BZD. (13)

Les comportements abusifs et de détournements sont surtout valables pour le Zolpidem comparativement au Zopiclone. (43)

Des enquêtes d'addictovigilance réalisées à partir de 1993 en France, ont montré des cas de mésusage ou d'abus à la recherche d'un effet récréatif, d'une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes, d'une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections, d'une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le Zolpidem.

Ces éléments ont poussé les pouvoirs publics à prendre des mesures notamment la nécessité d'une ordonnance sécurisée et en toutes lettres pour sa délivrance à partir du 10 avril 2017. (44)

La demi-vie va être de 5 à 6 heures pour le Zopiclone, 2,5 heures pour le Zolpidem et environ une heure pour le Zaleplon. Du fait de leur demi-vie courte par rapport aux BZD, les Z drugs sont indiqués pour réduire le temps de latence du sommeil. Ils peuvent néanmoins améliorer la durée totale du sommeil et réduire les réveils nocturnes.

En ce qui concerne les effets indésirables du Zolpidem on retrouve des maux de têtes, des nausées, des vertiges ainsi que de la somnolence diurne.

Pour le Zopiclone et l'Eszopiclone, les effets indésirables retrouvés sont une bouche sèche, des difficultés à se lever le matin, de la somnolence, des nausées et des cauchemars.

L'administration de Zolpidem et de Zopiclone dans la nuit est associée à des effets résiduels sur la conduite et la performance psychomotrice 7 heures après l'administration.

La conduite après la prise de ces médicaments expose à un risque accru d'accident de la route surtout lorsque la prise du médicament a eu lieu moins de 8 heures avant l'heure du réveil. La prise de ces médicaments a été associée à un risque plus élevé de chutes (supérieur aux BZD) et de blessures, en particulier chez les personnes âgées.

Il existe comme avec les BZD une perte de mémoire antérograde. L'utilisation de ces molécules qui modulent le récepteur GABA-A risque d'interférer avec la consolidation de la mémoire qui dépend du sommeil.

II.2. Les antagonistes de l'orexine

L'orexine (ou hypocréatine) est une hormone neuropeptidique excitatrice. On distingue l'orexine A et l'orexine B. (34) Le système de l'orexine est situé dans l'aire latérale de l'hypothalamus. Un petit groupe de neurones de l'orexine va se projeter vers les noyaux cholinergiques et monoaminergiques, lesquels vont se projeter au niveau du cortex cérébral et induire l'éveil. (45)

L'orexine permet l'activation de 2 récepteurs OX1 et OX2 qui font partie de la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G.

Le récepteur OX1 est sélectif de l'orexine A alors que le récepteur OX2 a des affinités identiques pour les 2 types d'orexine.

Le récepteur OX1 est trouvé dans les neurones adrénergiques du locus ceruleus et dans les neurones cholinergiques du noyau tegmental dorsal.

Les récepteurs OX1 et OX2 sont trouvés dans les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal et dans les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale.

Les récepteurs OX2 sont retrouvés dans les neurones histaminergiques des noyaux tuberomamillaires. (45). Les 2 types de récepteurs jouent un rôle dans le maintien de l'éveil avec un rôle prédominant du récepteur OX2. (34) (45)

L'activation de ce système permet de stimuler la prise alimentaire, l'activité locomotrice et l'éveil.

Les antagonistes de l'orexine, peuvent bloquer les 2 types de récepteurs OX1 et OX2 (comme le suvorexant) ou ne bloquer que le récepteur OX2 (non commercialisé, actuellement en phase de recherche).

Ils permettent une amélioration du temps de sommeil et du temps de latence à l'endormissement et une diminution du nombre de réveils après l'endormissement. (45)

Les antagonistes de l'orexine vont agir au niveau central et de manière sélective sur le système orexinergique. Ils induisent moins d'effets secondaires et ont un potentiel à induire une dépendance réduite comparativement aux BZD. (46) Il existe cependant un léger risque de dépendance avec ces produits. (19)

Au niveau des doses de suvorexant, il est recommandé de démarrer à une dose de 10 mg et monter à 20 mg si besoin avant le coucher. La FDA recommande de ne pas dépasser 20 mg/j. La demie vie est d'environ 12h. Il doit être pris à distance des repas.

Ce médicament est à utiliser avec précaution chez les femmes, les patients obèses et les patients prenant des inhibiteurs du CYP3A4. Il est métabolisé par le CYP3A4 de façon majoritaire et le 2C19 de façon minoritaire. (46) La pharmacocinétique dépend de la masse corporelle ainsi que du sexe. Chez les patients obèses et les femmes, il y a un risque de surdosage. Il est donc recommandé de commencer à la dose la plus faible et de faire une titration lente chez ces patients. (46)

Au niveau des effets indésirables, les plus fréquents sont de la somnolence, une fatigue et des maux de tête. Plus rarement on retrouve des hallucinations ou des incoordinations motrices. (45)

Ces antagonistes de l'orexine sont contre indiqués en cas de narcolepsie. (34)

Partie 3 : Les antihistaminiques H1 utilisés dans l'insomnie

Les antihistaminiques H1 ont une place particulière dans le traitement des insomnies. Ces traitements sont utilisés depuis des décennies dans cette indication. Ces traitements sont facilement accessibles au patient puisque certains sont disponibles sans ordonnance en médication OTC comme par exemple le Donormyl® (Doxylamine).

La lecture d'une revue récente d'Andrew Krystal, Elliott Richelson et Thomas Roth m'a poussé à l'écriture de cette thèse car elle apporte une nouvelle vision sur ces traitements.

Nous verrons dans un premier temps l'article de Krystal et dans un second temps nous axerons notre réflexion sur la place des antihistaminiques dans les traitements actuels.

I. Une nouvelle vision des antihistaminiques H1.

Pour axer notre réflexion sur la place des traitements antihistaminiques en 2018. Nous allons nous appuyer sur un article paru dans Sleep Medicine Reviews, publié par Elsevier en 2013, écrit par A.D. Krystal, E. Richelson et T. Roth et intitulé : Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. (36)

I.1. L'article d'Andrew Krystal

L'acide gamma amino butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur prédominant dans le système nerveux central. Il favorise le sommeil en inhibant tous les systèmes d'excitation clés. (47)

Pendant des décennies, les agents facilitant l'inhibition médiée par le GABA ont dominé le traitement pharmacologique de l'insomnie. En conséquence, ces agents, y compris les barbituriques, les benzodiazépines et les «non benzodiazépines», ont servi de modèle clinique pour comprendre les effets pharmacodynamiques des agents traitant l'insomnie. (48)

Selon le modèle basé sur ces médicaments, l'action pharmacodynamique d'un médicament sur le sommeil est proportionnelle aux taux plasmatiques des

médicaments (effets pharmacocinétiques) (39) . Bien que les facteurs circadiens et d'autres facteurs puissent influencer sur les effets cliniques de ces agents, les données disponibles suggèrent que la pharmacocinétique est le déterminant majeur de l'effet clinique. (49)

Des médicaments, avec des mécanismes autres que l'augmentation de l'inhibition médiée par GABA, existent également pour traiter l'insomnie. Cependant, leurs effets sont moins bien caractérisés et moins bien compris que ceux des agents augmentant la transmission GABAergique. Beaucoup de ces agents diminuent l'activité d'un ou de plusieurs systèmes cérébraux de promotion de l'éveil, qui comportent la noradrénaline, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine, la dopamine et l'hypocrétine/orexine. (50)

Cette revue se concentre sur un de ces mécanismes, le blocage des effets promoteurs de l'éveil de l'histamine par l'antagonisme des récepteurs H1. Bien que les antagonistes H1 soient disponibles depuis longtemps, cette revue a été motivée par de nouveaux résultats de recherche suggérant que ce mécanisme a des effets nouveaux qui diffèrent fondamentalement des médicaments augmentant la transmission GABAergique.

Les propriétés sédatives des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine ont d'abord été notées dans les années 1930 et des agents qui améliorent le sommeil en bloquant les récepteurs H1 ont existé pendant plus de 50 ans. La plupart de ces agents, tels que la diphenhydramine, la chlorphéniramine, la doxylamine et la bromphéniramine, ont été disponibles en vente libre (OTC) (29). Ces antihistaminiques font partie de nombreux médicaments utilisés pour traiter les allergies, les symptômes du rhume, les démangeaisons, les nausées et l'insomnie. Les antidépresseurs tels que la doxépine, l'amitriptyline et la trimipramine, et les antipsychotiques tels que la chlorpromazine, l'olanzapine et la rispéridone, exercent également une activité antihistaminergique importante, en plus de leurs autres effets neurotransmetteurs et sont parfois utilisés pour traiter l'insomnie. (51)

Compte tenu de nos nombreuses années d'expérience avec ces agents, on s'attend à ce que les effets cliniques des antagonistes de l'H1 aient été bien caractérisés et compris.

Cependant, l'expérience utilisant des antagonistes H1 pour traiter l'insomnie n'a fourni qu'un aperçu limité des propriétés associées spécifiquement à l'antagonisme des récepteurs H1.

L'image des effets spécifiquement associés à l'antagonisme H1 a été brouillée du fait du manque de recherche systématique des effets antagonistes H1 spécifiques de ces agents. De plus les antagonistes H1 disponibles ont tous des effets sur les récepteurs non histaminergiques pouvant être responsables d'effets indésirables et pouvant affecter le cycle veille-sommeil.

À cet égard, de nombreux antihistaminiques, antidépresseurs et antipsychotiques avec une activité antagoniste du récepteur H1 exercent des effets significatifs favorisant le sommeil et/ou l'éveil par des mécanismes non liés à l'histamine. Par exemple, l'inhibition de la recapture de la sérotonine, le blocage des récepteurs adrénergiques alpha2 et l'antagonisme des récepteurs 5-HT2C peuvent favoriser l'éveil et donc réduire les effets promoteurs du sommeil de l'antagonisme des récepteurs H1. L'augmentation des effets de l'antagonisme H1 serait attendue avec des antagonistes du récepteur alpha1 adrénergique, qui favorisent le sommeil, ainsi que des antagonistes ou des agonistes inverses des récepteurs 5-HT2A, qui augmentent le sommeil lent profond (52) .

Le tableau 2 comprend plusieurs agents avec des effets non histaminergiques pouvant leur donner des propriétés promotrices d'éveil et/ou de sommeil.

Tableau 2 : Agents ayant des effets non histaminergiques pouvant donner des propriétés promotrices d'éveil et/ou de sommeil

Effet sur les récepteurs	Inhibition de recapture sérotoninergique	Antagonisme des récepteurs α 2-adrénergiques	Antagonisme des récepteurs 5-HT ₂	Antagonisme des récepteurs α 1-adrénergiques
Effet sur l'éveil ou le sommeil	Favorise l'éveil	Favorise l'éveil	Favorise l'endormissement	Favorise l'endormissement
Agents responsables	Amitriptyline Doxépine Chlorphéniramine Clomipramine Trazodone	Amitriptyline Mirtazapine	Amitriptyline Chlorpromazine Cyproheptadine Doxépine Mirtazapine Olanzapine Quétiapine Risperidone Trazodone Trimipramine	Amitriptyline Doxépine Olanzapine Quétiapine Risperidone Trazodone Trimipramine

Cette affinité pour de multiples récepteurs non histaminergiques des antihistaminiques classiques, des antidépresseurs et des antipsychotiques peut expliquer certains effets sur le sommeil, observés avec l'utilisation de ces médicaments.

Il se peut aussi que l'activité sur les sites non histaminergiques puisse affecter le système histaminergique, c'est à dire diminuer ou augmenter les effets inducteurs de sommeil de l'antagonisme des récepteurs H₁.

Par exemple, les agents antipsychotiques qui bloquent les récepteurs de la dopamine peuvent également influencer la libération d'histamine. Chez des rats, la perfusion d'un antagoniste sélectif du récepteur D₁ de la dopamine dans l'hypothalamus antérieur augmente la libération de l'histamine, tandis que le blocage du récepteur D₂ diminue la libération d'histamine.

De plus, l'activité cholinergique dans l'hypothalamus antérieur inhibe la libération d'histamine. Ainsi, la perfusion des agonistes des récepteurs muscariniques réduit la libération d'histamine, tandis que l'atropine, un antagoniste des récepteurs muscariniques non sélectifs, accroît considérablement la libération d'histamine.

De nombreux médicaments, dont la diphénylamine, la doxylamine, l'hydroxyzine, la prométhazine, la chlorpromazine, l'amitriptyline, la doxépine, et l'olanzapine, provoquent une inhibition significative dose dépendante des récepteurs muscariniques induisant une libération d'histamine. Cette histamine peut entrer en compétition avec les médicaments et peut réduire les effets thérapeutiques potentiels de l'antagonisme des récepteurs H1.

Les effets pharmacologiques non histaminergiques peuvent également être responsables des effets secondaires des antihistaminiques, des antidépresseurs et des antipsychotiques ayant des effets antagonistes H1. Ces effets secondaires peuvent être attribuables à l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C}, des récepteurs cholinergiques muscariniques et des récepteurs adrénergiques α_1 (53) (54).

Les agents présentant des effets antagonistes H1 et de probables effets secondaires non liés à l'histamine sont énumérés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables non liés à l'histamine retrouvés chez des agents ayant une activité antagoniste des récepteurs H1

Effet sur les récepteurs	Antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques	Antagonisme des récepteurs 5-HT ₂	Antagonisme des récepteurs α_1 -adrénergiques
Effets indésirables	Bouche sèche, constipation, vision trouble	Augmentation de l'appétit	Hypotension orthostatique
Agents responsables	Amitriptyline Chlorpromazine Clomipramine Cyproheptadine Diphenhydramine Doxépine Doxylamine Chlorphéniramine Olanzapine Prométhazine Trimipramine	Amitriptyline Chlorpromazine Cyproheptadine Mirtazapine Olanzapine Quetiapine Risperidone Trimipramine	Amitriptyline Chlorpromazine Doxépine Olanzapine Quetiapine Risperidone Trazodone Trimipramine

Les effets anticholinergiques bien connus comme la bouche sèche, la constipation, la rétention urinaire et la vision floue, associés à de nombreux antihistaminiques existants peuvent être attribués à leur affinité pour les récepteurs M1 muscariniques. Les agents qui bloquent les récepteurs alpha1 adrénergiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique. De plus, un gain de poids peut se produire avec le blocage des récepteurs 5-HT2C. Les études chez la souris montrent un rôle clé du récepteur 5-HT2C dans le contrôle sérotoninergique de l'appétit et du poids corporel (55) (56).

Ainsi, malgré de nombreuses années d'expérience avec des agents présentant des effets antihistaminiques H1, notre compréhension des effets cliniques spécifiquement associés à l'antagonisme H1 est brouillée par les effets pharmacologiques généraux de ces agents.

Cet article discute d'un travail récent avec des agents qui bloquent les récepteurs H1 et qui sont relativement dépourvus d'effets sur d'autres récepteurs (antihistaminiques H1 sélectifs). Ces agents pour la première fois témoignent des effets qui sont spécifiquement associés à l'antagonisme H1.

Ces études récentes indiquent que les effets des antihistaminiques H1 sélectifs sont fondamentalement différents de ceux des agents qui augmentent l'inhibition GABAergique. Sur la base d'un examen scientifique des propriétés du système histaminique, les auteurs proposent un modèle pour comprendre la base de ces effets uniques. Bien que le point central de cette revue porte sur les nouvelles propriétés de l'antagonisme H1, les principes issus de l'analyse des effets des antagonistes H1 sont probablement pertinents pour tous les agents qui bloquent sélectivement les systèmes de promotion de l'éveil. En tant que tels, cette revue fournit un nouveau paradigme pour comprendre les effets des médicaments contre l'insomnie.

I.1.1. Anatomie et physiologie de l'histamine

I.1.1.1. Organisation du système neuronal histaminergique

Le système histaminergique provient d'une petite région de l'hypothalamus postérieur connue sous le nom de noyau tubéromammillaire (TM). Cette zone du

cerveau est impliquée dans le contrôle de l'éveil, du sommeil, du rythme circadien, de l'appétit et de la fonction cognitive.

Le noyau TM humain contient environ 64 000 neurones producteurs d'histamine qui projettent largement dans diverses régions du cerveau. Il existe des voies histaminergiques ascendantes qui innervent le cortex cérébral, l'hypothalamus, le thalamus et les structures limbiques, comme l'hippocampe et l'amygdale. Les voies descendantes innervent le tronc cérébral et la moelle épinière (57) (58).

Les études sur les souris et les rats suggèrent la présence de neurones contenant de l'histamine dans le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus, le principal régulateur du rythme circadien dans le cerveau. En outre, il est prouvé que le noyau TM est réciproquement lié au SCN. Ainsi, l'organisation anatomique du système histaminergique est importante. Cela indique que l'histamine a le potentiel de moduler les effets de divers systèmes neurobiologiques.

1.1.1.2. Récepteurs à l'histamine

L'histamine est synthétisée dans les neurones du noyau TM. Elle exerce ses effets via quatre sous-types connus de récepteurs d'histamine (H1, H2, H3 et H4), tous exprimés de manière prédominante dans le cerveau (59).

Tous les sous-types de récepteurs à l'histamine appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et, ainsi, la liaison à l'histamine déclenche divers événements de signalisation intracellulaire. (60)

La densité de distribution des sous-types de récepteurs d'histamine varie dans l'ensemble du cerveau humain. La plus grande densité des récepteurs H1 se trouve dans le thalamus, le cortex cérébral (notamment le cortex frontal) et dans le système limbique (en particulier l'amygdale) (61) (62). Les zones de faible densité du récepteur H1 de l'histamine comprennent la moelle épinière et le cervelet.

Ainsi, les récepteurs H1 sont nombreux dans les régions clés du cerveau qui doivent être activées pour que l'éveil survienne. Grâce au récepteur H1, l'histamine exerce des effets excitateurs sur de multiples systèmes de neurotransmetteurs, dont les transmissions sérotonergique, noradrénergique et cholinergique (63) (64) (65).

Il a été démontré à maintes reprises que le blocage des récepteurs H1 diminue l'éveil, ce qui implique que le récepteur H1 est un médiateur important des effets éveillant de l'histamine (66).

En ce qui concerne le récepteur H2 de l'histamine, il semble être impliqué principalement dans l'apprentissage et la mémoire. La plus forte densité de ces récepteurs H2 au niveau cérébral se trouve dans les ganglions de la base, le cortex cérébral, l'hippocampe et l'amygdale (58).

Le récepteur histaminique H3 peut être trouvé sur les neurones histaminergiques du noyau TM où il fonctionne comme un autorécepteur, et permet ainsi l'inhibition présynaptique de la libération d'histamine (67).

En tant que tel, on s'attend à ce que les agents ayant des effets agonistes H3 puissent favoriser le sommeil. À cet égard, il est prouvé que l'agoniste du récepteur H3, la R- α -méthylhistamine, injectée dans la région du noyau TM augmente le sommeil non-REM (rapid eye movement) et diminue l'éveil (68).

Le récepteur H3 est également exprimé dans diverses régions du cerveau, y compris le cortex, l'hippocampe, l'amygdale et le tronc cérébral où il fonctionne comme un hétéro-récepteur et joue un rôle dans la régulation de la libération d'autres neurotransmetteurs, tels que la noradrénaline, le glutamate, l'acétylcholine et le GABA (69).

Le récepteur H4 est présent dans le l'hippocampe, le cortex, le thalamus et l'amygdale mais il est exprimé dans une plus grande mesure dans la moelle épinière que dans chacune de ces régions. (59)

Les neurones histaminergiques du noyau TM contiennent des récepteurs pour plusieurs neurotransmetteurs et neuropeptides excitateurs incluant l'hypocrétine / orexine, le glutamate, la sérotonine et la dopamine (70) (71) (72). Les neurones TM reçoivent également des entrées inhibitrices GABAergiques (5).

1.1.1.3. Rôle de l'histamine et du récepteur H1 dans l'éveil et dans le contrôle du cycle éveil-sommeil.

L'histamine joue un rôle physiologique important dans le système immunitaire, le système gastro-intestinal et nerveux.

Dans le système immunitaire, l'histamine libérée par les mastocytes déclenche des réactions allergiques de type 1, telles que l'urticaire et la rhinite allergique saisonnière.

L'histamine est également associée à la sécrétion d'acide gastrique et à la perception de la douleur et des démangeaisons.

Dans le système nerveux central, l'histamine est impliquée dans un large éventail de fonctions, y compris la nociception, la satiété, les fonctions cognitives, le contrôle de la libération d'hormones hypophysaires, la régulation du contrôle de l'éveil et du cycle éveil-sommeil.

La plupart des preuves concernant le rôle de l'histamine dans le contrôle de l'éveil et du sommeil découlent d'études sur les animaux. Ces études démontrent constamment que l'augmentation de la transmission histaminergique cérébrale augmente l'éveil et que cet effet est médié par les récepteurs H1. En revanche, la diminution de la transmission de l'histamine au niveau cérébral diminue l'éveil et augmente le sommeil lent profond.

Lin et ses collègues ont examiné les effets de l'agonisme et de l'antagonisme des récepteurs de l'histamine dans les cycles de sommeil chez les chats adultes (73). L'administration d'histamine dans l'hypothalamus postérieur augmente l'éveil et diminue le sommeil lent profond de façon dose dépendante. En revanche, l'administration de la mépyramine, un antagoniste bien connu du récepteur H1 de l'histamine, a totalement bloqué les effets de l'histamine, augmentant considérablement le sommeil lent profond et diminuant l'éveil.

McCormick et Williamson ont administré de l'histamine et des antagonistes H1 et H2 aux neurones des relais thalamiques du corps géniculé latéral dorsal *in vitro* chez le cobaye et le chat. Ils ont constaté que l'administration d'histamine provoquait une transition de ces neurones d'un mode train d'ondes, caractéristique du sommeil lent profond et de la somnolence, à un mode caractéristique du réveil.

Cet effet a été bloqué dans une large mesure par des antagonistes du récepteur H1 et à un faible degré par des antagonistes du récepteur H2.

En accord avec ces résultats, une publication montre que les souris knock-out pour le récepteur H1 connaissent moins d'éveils brefs, des périodes plus longues de sommeil non-REM, moins de transitions entre le sommeil non-REM et le réveil, et une latence plus courte du début du sommeil par rapport aux souris sauvages (74). De la même façon, dans d'autres études sur les animaux, l'administration de α -fluoro-méthyl-histidine, qui inhibe la synthèse de l'histamine, augmente significativement le sommeil non-REM et le sommeil paradoxal et diminue l'éveil (75).

Il est également prouvé que l'histamine a un effet indirect sur l'éveil par activation des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal et du tegmentum mésopontique (MPT), qui joue un rôle important dans la régulation de l'excitation corticale et de l'éveil.

Dans une étude sur des tranches de cerveau de cobaye, l'application d'histamine dépolarise les neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal et cet effet est bloqué par des antagonistes H1, mais pas par des antagonistes H2.

En outre, l'application d'histamine sur des neurones cholinergiques du cerveau antérieur chez des rats, libres de se mouvoir, augmente le réveil et diminue le sommeil non-REM d'une manière dépendante de la dose (76).

Chez le chat, la micro-injection d'histamine dans le tegmentum mésopontique induit un état de veille prolongé, tandis que l'antagonisme H1 diminue l'éveil et augmente la durée du sommeil lent profond. D'autre part, l'antagonisme H2 est sans effet (73).

Dans la seule étude humaine sur la fonction neuronale histaminergique, des enregistrements intracellulaires ont été obtenus à partir de neurones pyramidaux néocorticaux humains dans des tranches de cerveau maintenues *in vitro*. L'application d'histamine a dépolarisé ces neurones, cet effet a été bloqué par des antagonistes H1, mais pas par des antagonistes H2 ou H3 (77).

En résumé, l'histamine augmente l'éveil directement en agissant sur les neurones thalamiques et corticaux, et indirectement en agissant sur des neurones

cholinergiques dans le cerveau antérieur basal et dans le tegmentum mésopontique. Ces effets directs et indirects sont principalement dus au récepteur H1.

1.1.1.4. Le rôle de l'histamine dans le système éveil-sommeil

Au cours des dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des circuits du cerveau et des neurotransmetteurs qui régulent l'éveil et les cycles quotidiens de sommeil et d'éveil. La fonction sommeil / éveil est médiée par un ensemble de circuits mutuellement inhibiteurs de promotion de l'éveil et de promotion du sommeil (50).

Les systèmes clés de promotion du sommeil comprennent les neurones de la région préoptique ventrolatérale (VLPO) de l'hypothalamus, qui contiennent du GABA et le peptide galanine. Ces neurones inhibent les systèmes clés inducteurs de l'éveil, qui comprennent le système histaminergique (noyau TM), le système noradrénergique (locus coeruleus), le système sérotoninergique (noyau du raphé), le système hypocrétine/orexine (hypothalamus latéral), le système cholinergique (cerveau antérieur basal et les noyaux pédonculo-pontique et tegmental dorso latéral), le système glutamatergique (cerveau antérieur basal) et le système de l'hormone de concentration de la mélanine (hypothalamus latéral et zona incerta) (50) (78).

Par exemple, pendant le sommeil, les neurones histaminergiques du noyau TM sont inhibés par le GABA libéré par les neurones VLPO via les récepteurs GABA-A bêta1 et, dans une moindre mesure, bêta3. Cela suggère que les médicaments qui augmentent l'activité du récepteur GABA-A peuvent également réduire l'éveil induit par les neurones histaminergiques. Les systèmes inducteurs d'éveil, à leur tour, inhibent les circuits inducteurs de sommeil.

Il existe également d'autres modulateurs clés de l'activité dans ces systèmes autres que l'inhibition mutuelle des systèmes de promotion du sommeil et de l'éveil. À cet égard, l'activité VLPO est conduite de manière homéostatique par l'accumulation d'adénosine (79). En revanche, l'activité des systèmes d'éveil est modulée par le rythme circadien, un effet médié par le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus, ainsi que par l'homéostat adénosinergique et par le système nerveux

sympathique; le stress, la nouveauté, la douleur et l'activité locomotrice ainsi que d'autres facteurs (80) (81).

Comme indiqué ci-dessus, il existe une preuve anatomique d'un lien entre les neurones histaminergiques et le SCN. Ce lien suggère un rôle des facteurs circadiens dans la physiologie de l'histamine [56]. Conformément à cette preuve, il existe également des preuves de la variation circadienne de la libération d'histamine chez le rat et chez les cobayes (82).

Les taux d'histamine dans l'hypothalamus ont été retrouvés progressivement augmentés tout au long de la période de sommeil, atteignant un sommet autour de la transition du sommeil à l'éveil (83). Ces résultats confirment l'idée que la libération d'histamine peut être sous contrôle circadien et jouer un rôle dans le «réveil du sommeil» à la fin de la période de sommeil. Ceci est cohérent avec les résultats chez les souris knock-out de l'histidine décarboxylase qui manquent d'histamine, où une tendance à un retard au réveil à la fin de la période de sommeil habituelle a été observée, ainsi qu'une légère augmentation du sommeil paradoxal.

Les études chez les animaux ont également fourni des preuves que la variation circadienne de la libération de neurotransmetteurs n'est pas propre à l'histamine, mais existe avec d'autres systèmes de promotion de l'éveil qui semblent également être sous contrôle du SCN. Parce que ces autres systèmes favorisent le réveil en parallèle avec l'histamine, il est nécessaire de comprendre leurs propriétés afin de comprendre le rôle spécifique de l'histamine dans la modulation de la fonction sommeil / éveil. Ce point est illustré par le fait que le rôle essentiel de l'histamine dans la stimulation du réveil, à la fin de la période de sommeil habituelle, est seulement manifeste lorsque l'on considère que l'histamine est le seul système de promotion de l'éveil activé à ce moment précis.

Les recherches sur la variation circadienne de la libération de noradrénaline dans l'hypothalamus de rat révèlent un « modèle » opposé à celui de l'histamine, les niveaux de noradrénaline étant les plus faibles lors de la transition du sommeil à l'éveil (84). Ainsi, la libération de noradrénaline augmente pendant la période d'éveil et diminue pendant la période de sommeil.

La libération de la sérotonine est également affectée par des facteurs circadiens. Dans une étude sur la libération pinéale de la sérotonine, les rats ont montré des niveaux relativement constants de sérotonine pendant le sommeil, puis une forte augmentation juste après l'extinction de l'éclairage, qui coïncide avec l'apparition du réveil chez le rat (85).

Des données relativement limitées existent pour la dopamine. Une étude a indiqué que, dans le striatum du rat, les niveaux de dopamine restaient stables et relativement faibles pendant la période de sommeil, mais augmentaient de manière significative pendant la période d'éveil, commençant peu après le début du réveil (86).

Des arguments suggèrent que la libération d'hypocrétine/orexine varie également systématiquement avec le cycle circadien (87) (10) (88) (89). Les études menées chez des humains, des rats et des singes-écureuils indiquent que les niveaux d'hypocrétine/orexine augmentent graduellement au cours de la période d'éveil. Ils sont les plus élevés à la fin de la période d'éveil et diminuent tout au long de la période de sommeil atteignant un nadir (valeur la plus basse au cours d'un temps) à la fin de la période de sommeil. Ce "modèle" est cohérent avec ce qui a été observé dans la narcolepsie chez l'homme et chez plusieurs modèles animaux, où la libération d'hypocrétine/orexine a été supposée être absente ou diminuée, ce qui suggère que l'hypocrétine/orexine joue un rôle important dans le maintien de l'éveil tout au long de la journée face à la montée homéostatique du besoin de sommeil.

Ainsi, il semble que la libération de tous les principaux neurotransmetteurs qui favorisent l'éveil soit sous contrôle circadien, bien que le moment de leur libération au cours du cycle de 24 h varie entre eux. La noradrénaline augmente progressivement au cours de la journée et diminue pendant le sommeil, la sérotonine augmente de façon significative après le réveil, les niveaux de dopamine augmentent peu après le réveil et restent élevés tout au long de la journée et les niveaux d'hypocrétine/orexine augmentent constamment pendant toute la période d'éveil et diminuent pendant la période de sommeil.

En revanche, l'histamine est unique en ce sens que les niveaux augmentent au cours de la dernière partie de la période de sommeil et de la partie précoce de la période d'éveil, à un moment où les autres systèmes de promotion de l'éveil sont à leur niveau d'activité le plus bas.

Il existe également des preuves indiquant que des influences autres que les facteurs circadiens modulent la libération de ces neurotransmetteurs favorisant l'éveil. L'activité de l'histamine au niveau du noyau de TM peut être augmentée suite au stress. La libération de noradrénaline dans l'hypothalamus du rat augmente en réponse à de nouveaux stimuli et au stress (90).

Cette augmentation de la libération de noradrénaline devrait atténuer la sédation associée à l'antagonisme du récepteur H1 et ainsi induire la veille dans des circonstances nouvelles et stressantes.

Les niveaux de sérotonine ont été mesurés, principalement chez les rats, dans plus de 15 régions du cerveau au cours de divers comportements naturels et en réponse à de nombreux facteurs de stress physiques, environnementaux et comportementaux. Ils ont été augmentés en corrélation avec l'éveil comportemental et l'activité motrice. (91)

Il est également prouvé que les neurones hypocrétine / orexine sont activés par l'activité locomotrice, la douleur et le stress (92).

En résumé, l'anatomie et la physiologie du système histaminergique suggèrent que ce système joue un rôle important dans la stimulation de l'éveil conjointement avec les autres systèmes de promotion de l'éveil. L'histamine exerce son effet en fin de la période de sommeil et au début de la période d'éveil. Cet effet semble être principalement médié par les récepteurs H1. Ces résultats représentent la base scientifique fondamentale sur laquelle les auteurs peuvent comprendre les effets cliniques de l'antagonisme des récepteurs H1. Krystal et ses collaborateurs abordent ces effets cliniques dans la section suivante.

I.1.2. Effets cliniques des antagonistes du récepteur H1 dans les essais contrôlés par placebo pour le traitement de l'insomnie

Malgré le fait que les antagonistes du récepteur H1 sont disponibles depuis de nombreuses années et sont fréquemment utilisés pour traiter l'insomnie, relativement peu d'essais contrôlés par placebo ont été effectués sur les effets de ces agents chez les patients atteints d'insomnie.

Comme nous avons pu le voir dans l'introduction de cet article, lorsqu'on interprète les résultats de ces études, il est important de considérer la sélectivité relative de ces médicaments pour l'antagonisme du récepteur H1.

En effet, plus le degré d'activité pharmacologique non sélective est important, plus la probabilité que les effets observés soient dus à des facteurs autres que l'antagonisme H1 est élevée.

En conséquence, l'examen de ces études est divisé en deux sections: Un examen des essais contrôlés par placebo d'agents non sélectifs et un examen des essais contrôlés par placebo d'un antagoniste sélectif du récepteur H1.

1.1.2.1. Les effets cliniques des antagonistes H1 non sélectifs

Les antihistaminiques de première génération, tels que la diphenhydramine et la doxylamine, sont des constituants clés des aides au sommeil, disponibles en OTC. Ces médicaments sont largement utilisés dans le traitement de l'insomnie, mais il existe très peu d'essais contrôlés par placebo publiés sur la sécurité et l'efficacité de ces agents.

Une étude croisée contrôlée par placebo a été réalisée chez 20 patients âgés souffrant d'insomnie primaire. Elle compare les effets de deux semaines de traitement par 50 mg de diphenhydramine, de 15 mg de benzodiazépine témazépam et le placebo sur les enregistrements du sommeil (93). Le témazépam a considérablement amélioré la latence d'endormissement, la qualité du sommeil et le temps de sommeil total par rapport au placebo alors que la diphenhydramine ne l'a pas fait. Le témazépam et la diphenhydramine ont significativement diminué le nombre de réveils par rapport au placebo. La diphenhydramine a également été associée à un taux d'effets indésirables plus élevé que le placebo en termes de: bouche sèche (80% contre 65%), vertiges (25% contre 10%) et céphalées (20% contre 5%) (93).

Un essai parallèle contrôlé par placebo comparant deux semaines de traitement de diphenhydramine 25 mg avec une combinaison de houblon et de valériane a également été réalisé chez 184 adultes atteints d'insomnie (94). Le traitement par diphenhydramine a entraîné une amélioration significative de l'efficacité du sommeil autodéclarée par rapport au placebo. Cependant, il n'y avait pas de différences

significatives entre la diphenhydramine et le placebo pour la latence d'endormissement auto-déclarée ou polysomnographique ou pour le temps du sommeil total ou encore pour l'efficacité du sommeil polysomnographique.

Un facteur qui a possiblement contribué au manque d'effets thérapeutiques significatifs dans cette étude était que la gravité de l'insomnie chez les sujets était relativement faible.

Les auteurs n'ont pas été en mesure de trouver d'autres essais contrôlés par placebo d'antihistaminiques de première génération chez les patients atteints d'insomnie. Cependant, une étude contrôlée par placebo qui traite des effets de ces médicaments sur le sommeil a été effectuée chez 15 sujets sains, sans plaintes de sommeil. Les sujets ont reçu soit 50 mg de diphenhydramine, soit un placebo deux fois par jour pendant quatre jours dans un essai randomisé en double aveugle (95).

Au jour 1, la diphenhydramine a induit des effets sédatifs marqués et statistiquement significatifs mesurés pour la latence du sommeil, la somnolence subjective et la performance psychomotrice par rapport au placebo.

Au jour 4, cependant, les effets de la diphenhydramine sur ces mesures étaient indiscernables du placebo.

Ces données suggèrent que la tolérance à la sédation induite par des antihistaminiques non sélectifs peut se développer assez rapidement, mais il faut garder à l'esprit que cela peut refléter le fait que le médicament a été administré pendant la journée.

Ainsi, il existe très peu de données sur le traitement de l'insomnie avec des antihistaminiques de première génération. Ces données suggèrent la possibilité que les antihistaminiques puissent avoir des effets plus importants sur l'entretien du sommeil que sur l'apparition du sommeil, et que la tolérance aux effets sédatifs de ces agents peut se développer rapidement.

Il reste cependant une incertitude sur le fait que ces propriétés reflètent l'antagonisme H1 par rapport aux effets non sélectifs de ces agents sur d'autres récepteurs tels que le récepteur muscarinique M1.

Plusieurs essais contrôlés par placebo ont été effectués en évaluant les effets des antidépresseurs tricycliques chez les patients atteints d'insomnie (96) (97). Comme il a été déjà mentionné, en plus de l'antagonisme des récepteurs H1, ces médicaments

ont des effets sur des récepteurs multiples, y compris la sérotonine, la noradrénaline, l'acétylcholine et sur les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline.

Une étude a comparé le placebo et la trimipramine (dose moyenne de 100 mg) chez 55 patients atteints d'insomnie primaire dans une étude de quatre semaines (97). L'efficacité du sommeil polysomnographique ainsi que l'efficacité sur le sommeil ressenti ont été significativement améliorées avec la trimipramine, mais des différences significatives n'ont pas été trouvées pour d'autres variables du sommeil y compris le temps de sommeil total qui était le résultat principal évalué pour cette étude. Des événements indésirables tels que des nausées, des étourdissements, des maux de tête et une bouche sèche se sont produits beaucoup plus souvent dans le groupe trimipramine.

Un essai contrôlé par placebo de doxépine (25 et 50 mg) a été effectué chez 47 patients atteints d'insomnie primaire (96). Une amélioration significative du taux d'efficacité du sommeil et de qualité du sommeil a été notée avec doxépine par rapport au placebo, bien qu'aucun effet sur la latence d'endormissement ou d'autres variables de sommeil n'a été observé.

Cependant, une suppression du sommeil paradoxal s'est produite avec la doxépine par rapport au placebo en terme de prolongation de la latence du REM et de diminution du pourcentage de REM. Des effets indésirables plus importants ont également été observés dans le groupe doxépine par rapport au groupe placebo, dont la bouche sèche (70,8% contre 52,2%), les étourdissements (21% contre 4%), la sédation (17% contre 4%) et le gain de poids (8,3% contre 0,0%).

Les résultats du nombre relativement petit d'études sur les effets des antidépresseurs tricycliques sur le sommeil chez les patients insomniaques sont compatibles avec les résultats obtenus avec les antihistaminiques de première génération. Il semble y avoir des effets plus constants sur l'entretien du sommeil que sur l'apparition du sommeil. Ces médicaments sont également associés à un certain nombre d'effets indésirables, y compris la sédation pendant la journée, des effets anticholinergiques, et un gain de poids. Comme pour les antihistaminiques de première génération, il reste incertain que ces propriétés reflètent principalement

l'antagonisme H1 par rapport aux autres effets pharmacologiques de ces agents non sélectifs.

1.1.2.2. Les effets cliniques d'un antagoniste H1 sélectif

La doxépine est un antidépresseur tricyclique qui a des effets sur des récepteurs multiples. Cependant, c'est l'un des antagonistes les plus puissants du récepteur H1 disponibles et cette propriété est son effet pharmacologique le plus puissant (96). En fait, la doxépine a sept fois plus d'affinité pour le récepteur H1 que tout autre récepteur testé (tableau 4).

Tableau 4 : Affinité (Ki en nM) de la doxépine en comparaison avec d'autres agents sur des sites de liaisons de cellules humaines recombinées CHO ou HEK-293.

Site de liaison	Doxépine	Diphenhydramine	Doxylamine
H ₁	0,78	16	42
H ₃	> 10 000	> 10 000	> 10 000
α _{1b}	12	1 300	> 10 000
α _{2a}	1 100	2 900	> 10 000
α _{2b}	28	1 600	> 10 000
α _{2c}	96	2 100	> 10 000
M ₁	18	80	490
M ₂	230	490	2 100
M ₃	25	84	650
M ₄	20	53	380
M ₅	5,6	30	180
Transporteur NA	58	2 400	> 10 000
Transporteur 5-HT	95	> 10 000	> 10 000
Transporteur DA		1 100	> 10 000
5-HT _{2A}	11	260	> 10 000
5HT _{2C}	200	780	> 10 000

En conséquence, à des doses faibles, la doxépine est sélective pour les récepteurs H1, car elle occuperait de façon imperceptible d'autres récepteurs ou transporteurs. Cela semble être le cas pour des doses de 1 à 6 mg. À ce jour, quatre essais publiés de doxépine contrôlée par placebo ont été évalués à la dose approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'insomnie (3 mg chez les personnes âgées, 6 mg chez les jeunes adultes) (98) (99) (100) (101). Ces études offrent la première occasion d'évaluer les effets thérapeutiques et les effets indésirables qui sont spécifiquement associés à l'antagonisme H1. Plus généralement, ces études offrent la première occasion d'observer les effets associés au blocage sélectif d'un système de promotion de l'éveil.

Deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées par placebo sur quatre périodes, comprenant des doses de doxépine de 1, 3 et 6 mg (adultes plus jeunes: N 1/4 67 (98), personnes âgées: N 1/4 76 (99)) et deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, en groupes parallèles (jeunes adultes: N 1/4 229, dosages de doxépine 3 mg et 6 mg, durée 35 jours (101); personnes âgées: N 1/4 240, doxépine Dosages 1 mg et 3 mg, durée 12 semaines (100)) ont été effectués avec doxépine chez les patients présentant une insomnie primaire chronique.

Dans toutes ces études, l'éveil polysomnographique après le début du sommeil (WASO), le temps de sommeil total (TST) et l'efficacité du sommeil (SE) ont été significativement améliorés par rapport au placebo aux doses de 3 et 6 mg. Un effet significatif sur la latence d'apparition du sommeil n'a été observé que dans l'étude du groupe parallèle adulte plus jeune et seulement lors de la première nuit de traitement (101).

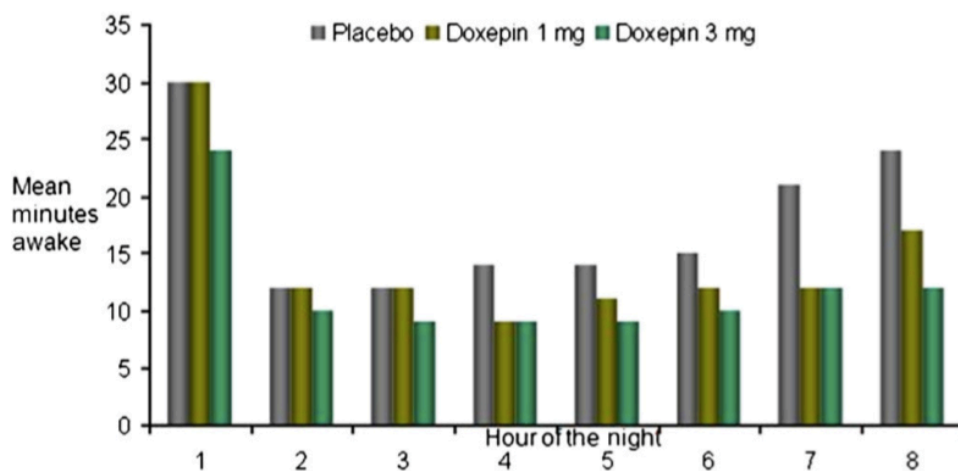
En ce qui concerne l'auto-évaluation du sommeil, une différence significative par rapport au placebo a été signalée pour le WASO et le TST auto-déclarés dans toutes les études, à l'exception de l'étude croisée des jeunes adultes.

La qualité du sommeil a été améliorée par rapport au placebo dans toutes les études à presque toutes les doses. Les effets significatifs sur la latence du sommeil auto-déclarée étaient moins cohérents entre les études et entre les doses.

Les effets thérapeutiques selon l'heure de la nuit ont également été évalués dans ces essais contrôlés par placebo sur la base d'évaluations polysomnographiques du

pourcentage de sommeil à chaque heure de la nuit. Des effets significatifs à toutes les doses dans toutes les études ont été observés à la dernière (huitième) heure de la nuit et c'est aussi là où s'est produite la plus grande différence d'effet du médicament contre le placebo. En général, à travers les études, au cours des dernières heures de la nuit, les différences significatives entre la doxépine et le placebo ont tendance à être les plus constantes et les différences d'effets ont tendance à être les plus importantes (voir la figure 6).

Figure 6 : Temps de réveil par heure chez les patients insomniaques âgés présentant une insomnie primaire: 1 mg et 3 mg de doxépine



En dépit de cet effet sur le sommeil à la fin de la nuit, aucune preuve de trouble ou de sédation résiduelle le matin n'a été trouvée dans aucune étude, à une dose quelconque, 1h après la fin de l'étude du sommeil, en fonction de l'évaluation ambulatoire avec le test de substitution de symbole numérique (DSST), le test de copie de symboles (SCT) et l'échelle visuelle analogique de somnolence (VAS-S) (permet de placer un curseur entre « très somnolent » et « très réveillé » en fonction de son ressenti).

En outre, la sédation comme événement indésirable n'a pas augmenté avec la doxépine par rapport au placebo dans l'une ou l'autre étude chez les personnes âgées et a été rapportée à un taux relativement faible par les sujets traités par doxépine par rapport au placebo dans les études plus jeunes adultes (étude croisée : placebo 0% , doxépine 1 mg 2%, doxépine 3 mg 2%, doxépine 6 mg 4%, étude en groupe parallèle: placebo 5%, doxépine 3 mg 5%, doxépine 6 mg 8%).

En outre, aucun autre effet indésirable ne s'est produit dans plus de 5% des sujets traités avec une dose quelconque de doxépine dans aucune étude. Il n'y avait pas non plus de différence dans aucune étude dans l'incidence de l'insomnie de rebond entre l'un des dosages et le placebo. De plus, il n'y a aucune preuve de symptômes de sevrage évalués par le questionnaire sur les symptômes de sevrage de benzodiazépine (BWSQ).

1.1.2.3. Modèle pour comprendre les effets uniques des antagonistes du récepteur H1.

Les résultats examinés dans la section précédente suggèrent qu'un antagoniste H1 relativement sélectif a des effets qui n'ont pas été notés dans des études antérieures avec des agents antagonistes H1 non sélectifs. Les résultats diffèrent énormément par rapport à ce qui a déjà été rapporté pour les médicaments utilisés pour le traitement de l'insomnie.

Plus précisément, ces effets incluent une absence d'effet statistiquement significatif ou constant sur le début du sommeil et un effet maximal du médicament par rapport au placebo survenant au cours des deux dernières heures de la nuit, plusieurs heures après que le taux sanguin maximum du médicament ait été observé, sans trouble significatif pendant la première heure après le réveil.

Ces résultats suggèrent qu'il existe une corrélation entre l'augmentation du sommeil et des facteurs autres que le taux sanguin du médicament (une dissociation relative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie).

Cela constitue une différence marquée par rapport au modèle des médicaments contre l'insomnie qui a émergé à la suite de nombreuses années d'expérience avec des médicaments favorisant le sommeil en augmentant l'inhibition médiée par le GABA (barbituriques, benzodiazépines et non-benzodiazépines).

Pour illustrer plus en détail la dissociation relative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, considérons que le niveau sanguin maximal de doxépine est atteint environ 2 h après l'administration et que le taux maximal de son métabolite actif est atteint environ 4,5 h après l'administration. Pourtant, le plus grand effet du médicament versus placebo se produit au cours des 1-2 dernières heures de la nuit

où les taux sanguins de doxépine et de son métabolite principal sont nettement inférieurs à leur valeur maximale.

En outre, en se basant sur le modèle expérimental avec des médicaments qui augmentent l'inhibition médiée par le GABA, si l'effet maximal sur le sommeil survient dans la dernière heure de la nuit, alors les effets une heure plus tard, donc après le réveil, devraient être considérables. En effet le taux sanguin qui diminue de façon exponentielle au cours du temps ne devrait être que légèrement inférieur à la 9^{ème} heure après l'administration que par rapport à la 8^{ème} heure.

Ainsi, une sédation et/ou un trouble significatif seraient attendus lors de tests le matin. Pourtant, aucune preuve de sédation ou de trouble n'a été observée avec des doses de doxépine jusqu'à 6 mg lorsque les sujets ont été testés après le réveil, 1 heure après son effet de pointe sur le sommeil. Cela est accompagné d'un faible taux de somnolence diurne observé comme effet indésirable.

Ceci est différent des agents GABAergiques et cette différence est encore illustrée par le fait qu'aucun des agents accroissant le GABA, pour lesquels des données de sommeil heure par heure sont disponibles, ont un effet significatif contre le placebo dans les heures 7 ou 8 de la nuit (Voir les figures 7 et 8) (102) (103). Dans le cas contraire, ces médicaments auraient un taux inacceptable de sédation matinale.

Figure 7 : diminution du temps de réveil par heure chez les patients âgés souffrant d'insomnie primaire traités par zolpidem (libération prolongée) 6,25 mg vs placebo.

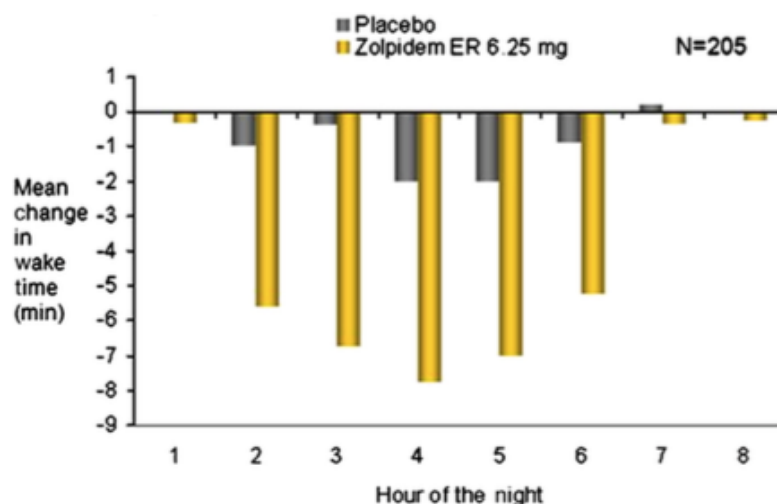
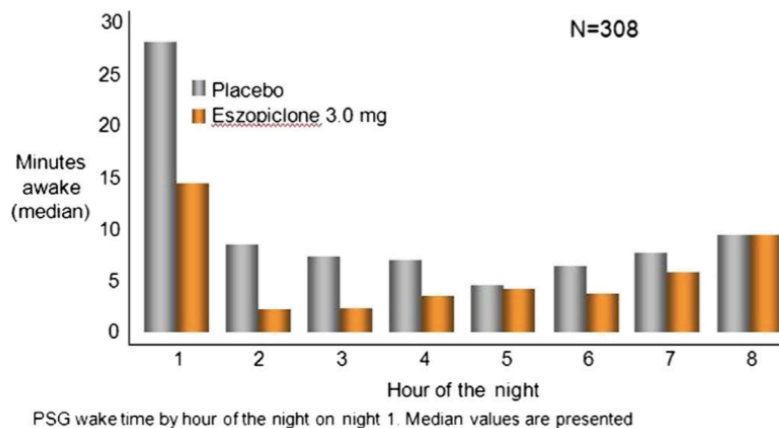


Figure 8 : Temps de réveil par heure médian chez les patients âgés souffrant d'insomnie primaire traités par eszopiclone 3 mg.



Ainsi, l'antagonisme sélectif du récepteur H1 semble être unique en ayant son effet maximal à un moment différent du pic sanguin et être capable d'améliorer le sommeil à la toute fin de la nuit (empêchant un réveil précoce le matin), sans provoquer de sédation après le réveil.

Ces propriétés sont en contradiction avec le modèle des effets cliniques des agents augmentant la transmission GABAergique tels que les benzodiazépines et les non-benzodiazépines.

L'objectif ici, pour les auteurs, est de développer un modèle qui explique les effets uniques de l'antagonisme sélectif du récepteur H1, démontré par la doxépine à «faible dose», ainsi que la dissociation de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique à partir de la physiologie connue de l'histamine et de son rôle dans la régulation du cycle éveil-sommeil.

Deux attributs fondamentaux du système histaminergique décrits ci-dessus semblent expliquer les effets uniques de l'antagonisme sélectif du récepteur H1, y compris la dissociation pharmacodynamie / pharmacocinétique :

- D'une part que la libération d'histamine est contrôlée par l'horloge circadienne, variant systématiquement au cours du cycle de 24 h.
- D'autre part que l'histamine est l'un des nombreux systèmes parallèles de promotion de l'éveil. Ces systèmes fonctionnent en harmonie pour maintenir l'éveil et varient également en fonction du cycle de 24 h.

L'absence relative d'effets thérapeutiques lors de l'apparition du sommeil et du taux sanguin maximal du médicament accompagné d'effets pharmacologiques versus placebo supérieurs à la fin de la nuit s'explique par les changements d'activité circadiens suivants, observés dans les études sur les animaux :

- La tendance de l'histamine à être à un niveau bas vers le début de la nuit et à s'élever au cours de la nuit et à culminer autour du réveil.
- L'activité de la noradrénaline, et de l'hypocrétine/orexine, diminuant progressivement pendant la nuit et atteignant leur point le plus bas dans le cycle de 24 h avant le réveil.
- L'activité des autres systèmes de promotion de l'éveil tendant à rester à un niveau bas tout au long de la nuit.

Une libération d'histamine relativement faible au début de la nuit conduit à un degré relativement limité d'amélioration du sommeil qui peut se produire avec le blocage des récepteurs d'histamine à ce moment-là. À titre d'illustration extrême de ce concept, considérez que s'il n'y a pas de libération d'histamine, le blocus des récepteurs H1 ne peut avoir aucun effet clinique. En même temps, on s'attendrait à ce qu'une activité relativement plus grande de la noradrénaline et de l'hypocrétine/orexine au début de la nuit puisse relativement atténuer tout effet de renforcement du sommeil par l'antagonisme de l'histamine à ce moment-là. Cependant, vers la fin de la nuit, la libération d'histamine est la plus grande et l'activité dans tous les autres systèmes parallèles de promotion de l'éveil est signalée comme étant à leur niveau le plus bas dans le cycle des 24 h.

En conséquence, le blocage de l'histamine au niveau du récepteur H1 devrait augmenter sensiblement le sommeil, car l'histamine est essentiellement la seule source d'éveil à ce moment-là. Après le réveil, le niveau d'activité des systèmes de promotion de l'éveil non histaminergique augmente considérablement et l'activité de l'histamine peut continuer d'augmenter, atténuant ainsi les effets de l'antagonisme H1 après le réveil.

L'antagonisme du récepteur H1 après le réveil pourrait avoir des effets cliniques minimes bien que les taux sanguins de doxépine ne soient que faiblement inférieurs à ceux observés lors de l'effet thérapeutique maximal sur le sommeil.

Le modèle selon lequel une augmentation de la libération d'histamine après le réveil pourrait jouer un rôle dans l'absence de sédation pendant la journée avec la doxépine à «faible dose», est renforcé par le fait que, dans une étude, une augmentation dose-dépendante de la sédation diurne a été observée sans présence d'effet indésirable suggérant ainsi une diminution de la spécificité pharmacologique (100). Cette augmentation de la sédation avec la dose la plus élevée était faible. Néanmoins, ces données suggèrent que l'absence de sédation pendant la journée dépend de l'ampleur du blocage du récepteur H1 et que, à un dosage plus élevé (bien que dans la gamme «faible dose», 6 mg chez les jeunes adultes), l'augmentation de la libération d'histamine après le réveil ne surmonte pas complètement l'antagonisme H1. Ainsi, même avec un antagonisme pur du récepteur H1, le dosage affecte le degré d'effets indésirables observés de sorte qu'avec un dosage croissant, il y a une probabilité accrue de sédation pendant la journée.

Au-dessus de la dose de 6 mg chez les adultes jeunes et du dosage de 3 mg chez les personnes âgées, il existe également une évidence selon laquelle une perte de spécificité pharmacologique pour l'antagonisme du récepteur H1 se produit. Chez les personnes âgées, une perte de spécificité pharmacologique est suggérée par une suppression du stade R du sommeil statistiquement significative (qui pourrait refléter un effet anticholinergique et / ou une inhibition du recaptage de la sérotonine) à la dose de 6 mg mais pas à des doses plus faibles.

À des doses supérieures à 6 mg (les seules doses étudiées sont de 25 et 50 mg), il existe des signes évidents d'une spécificité réduite pour l'antagonisme du récepteur H1. Non seulement la doxépine 25 – 50 mg provoque une plus grande suppression du stade R que le placebo, mais également un blocage des systèmes de promotion de l'éveil autres que le système histaminique mis en évidence par l'augmentation des effets secondaires anticholinergiques (antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine) et des vertiges (par blocage de l'acétylcholine et / ou des récepteurs de la noradrénaline) par rapport au placebo (96).

D'autres travaux seront nécessaires pour déterminer la validité de ce modèle des effets de l'antagonisme sélectif du récepteur H1. De telles études devraient inclure l'évaluation du cycle d'activités pendant 24 heures de tous les systèmes clés de

promotion de l'éveil. Jusqu'à présent, ces données n'existent que pour l'hypocrétine/orexine.

L'importance de ce modèle réside dans le fait qu'il prend en compte des facteurs autres que le taux sanguin de médicament pour expliquer les effets cliniques des médicaments améliorant le sommeil. Les effets uniques de l'antagonisme sélectif du récepteur H1 nécessitent une explication de ce type, étant donné que les effets cliniques observés ne sont pas expliqués de manière prédominante par le niveau sanguin. Ici, nous expliquons les effets cliniques observés avec l'antagonisme H1 en termes de variations circadiennes d'activité des systèmes de promotion de l'éveil. Cependant, comme indiqué plus haut, l'activité de ces systèmes est également affectée par d'autres facteurs, y compris le stress, la nouveauté, l'activité locomotrice et la douleur.

En tant que tel, un modèle qui explique les effets cliniques de l'antagonisme H1 doit finalement tenir compte de ces facteurs. Par exemple, les auteurs prévoient que dans des conditions de stress substantiel, les effets cliniques de l'antagonisme H1 sont probablement différents de ceux observés chez les individus sans ce type de stress. La libération d'histamine est relativement augmentée et cette augmentation offre une plus grande possibilité d'obtenir des effets cliniques de l'antagonisme H1. Cependant, en même temps, l'activité dans les systèmes de la noradrénaline et du système hypocrétine/orexine augmente également, ce qui s'oppose aux effets thérapeutiques du blocage des récepteurs H1.

Le fait que l'effet de renforcement du sommeil par l'antagonisme H1 soit relativement augmenté ou diminué avec le stress dépendra de l'ampleur relative des changements d'activité dans ces systèmes clés de promotion de l'éveil. Ces changements restent inconnus, bien qu'il s'agisse d'une voie fascinante pour les recherches futures. De telles études seraient également intéressantes pour ceux qui souffrent de douleur, pour lesquels Krystal et collaborateurs prévoient que les effets de l'antagonisme H1 pourraient être diminués en raison d'une augmentation relative de l'activité hypocrétine/orexine.

Bien que le modèle décrit ici soit basé sur une explication des effets cliniques de l'antagonisme H1, il est important de noter que l'approche des auteurs peut être

nécessaire pour expliquer les effets cliniques de tous les agents qui bloquent les systèmes de promotion de l'éveil.

Dans tous les cas, le système bloqué a une variation circadienne de son activité, et fait partie des systèmes parallèles de promotion de l'éveil, ayant des variations d'activité circadiennes et étant affectés par d'autres facteurs.

Des variations de leurs effets cliniques, circadiennes et/ou dépendantes du contexte sont attendues. Il existerait une dissociation de leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

En tant que tel, l'approche présentée ici représente l'introduction d'un nouveau paradigme, qui doit expliquer les effets cliniques des médicaments contre l'insomnie, où les facteurs circadiens et spécifiques au contexte sont pris en compte avec la pharmacocinétique pour expliquer les effets cliniques de ces agents. Des études d'autres agents qui antagonisent les systèmes de promotion de l'éveil seront nécessaires pour vérifier la généralisation de ce modèle.

En résumé, les données d'un antagoniste sélectif du récepteur H1 fournissent la première occasion d'observer les effets cliniques de l'antagonisme sélectif d'un système de promotion de l'éveil. Ces données suggèrent que des facteurs, autres que le taux sanguin du médicament, sont nécessaires pour expliquer les effets cliniques.

Krystal et collaborateurs proposent un nouveau paradigme pour expliquer les effets cliniques des agents qui bloquent les systèmes de promotion de l'éveil. En plus du taux sanguin du médicament, la variation circadienne de l'activité du système bloqué ainsi que les systèmes de promotion de l'éveil parallèles doivent être considérés pour expliquer les effets cliniques. D'autres facteurs tels que la douleur, le stress, la nouveauté, etc. affectant également l'activité de ces systèmes de promotion de l'éveil sont aussi à prendre en compte.

Ils émettent l'hypothèse que des effets significatifs sur le sommeil sont probables lorsque le système bloqué est relativement actif et que l'activité des autres systèmes parallèles de promotion de l'éveil est relativement faible. D'autres études avec des agents antagonistes des systèmes de promotion de l'éveil seront nécessaires pour évaluer la validité de cette hypothèse.

II. Les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement des insomnies

II.1. Généralités sur les antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 sont des agonistes inverses des récepteurs H1 qui vont stabiliser la forme inactive de ce récepteur empêchant ainsi l'action de l'histamine. (104) (105) (106).

Il s'agit de la seconde classe de médicaments la plus utilisée actuellement après les antibiotiques. (105) Ces agents sont utilisés dans le traitement des allergies, tels que les rhinites allergiques, les rhinoconjonctivites allergiques et l'urticaire et sont le traitement de premier choix. (107) On les retrouve encore dans les traitements des dermatites atopiques, de l'asthme ou de l'angioedème non allergique mais pas en première intention. (107) Les antihistaminiques sont aussi utilisés dans l'anxiété, les migraines, l'analgésie mais surtout, et c'est ce qui nous intéresse ici, dans le traitement des insomnies. (107)

Les antihistaminiques H1 ont des structures pharmacologiques différentes, on retrouve des éthanolamines, des éthylène-diamines, des alkylamines, des pipérazines, des pipéridines, et des phénothiazines. (105) Cependant pour leur classement, on ne les classe pas par structures mais on distingue des antihistaminiques de « première génération » et de « seconde génération ». (108)

A titre d'exemple, on trouve parmi les antihistaminiques de première génération, l'hydroxyzine, la prométhazine, l'alimémazine, la diphenhydramine, la doxylamine, etc.

Parmi les antihistaminiques de seconde génération, on trouve la cétirizine et son isomère la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine, la bilastine.

D'un point de vue de l'occupation des récepteurs histaminiques centraux, les antihistaminiques de première génération vont passer facilement la barrière hémato encéphalique et ainsi occuper une grande partie de récepteurs. À l'inverse, les antihistaminiques de seconde génération vont moins bien pénétrer au niveau central et vont occuper au maximum 30% des récepteurs H1 centraux. (105)

Les antihistaminiques H1 de première génération ont un pouvoir sédatif plus important que ceux de seconde génération.

Parmi les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement des insomnies, on retrouve des antihistaminiques de première génération notamment la doxylamine ainsi que la diphenhydramine. (40)

Du fait de leur effet sur les allergies, les antihistaminiques sont particulièrement indiqués dans les insomnies associées à des allergies et des congestions nasales. (40)

Ces molécules ont aussi souvent des durées d'action longues entraînant de la somnolence le lendemain matin de leur utilisation. (19) (109)

Ces médicaments anticholinergiques peuvent être à l'origine de crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle chez les sujets prédisposés. (110)

Nous allons nous intéresser plus en détails aux principaux antihistaminiques H1 utilisés pour traiter l'insomnie que sont : la diphenhydramine, la doxylamine et la doxépine.

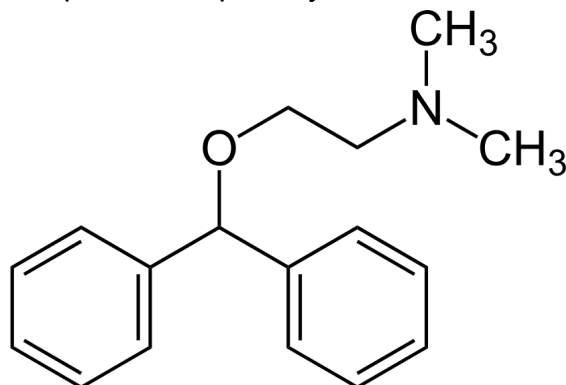
II.2. Présentation des principaux antihistaminiques H1

II.2.1. La diphenhydramine :

II.2.1.1. Structure

La diphenhydramine appartient aux antihistaminiques H1 de première génération à structure éthanolamine.

Figure 9 : structure chimique de la diphenhydramine



II.2.1.2. Indication et intérêt dans l'insomnie

En France, ce médicament n'est que très peu utilisé dans le traitement de l'insomnie mais il est encore utilisé ailleurs dans le monde. On ne retrouve qu'une seule spécialité contenant de la diphenhydramine seule en France: la Nautamine®. Il

s'agit d'un médicament non soumis à prescription médicale dont l'indication est le mal des transports.

La tolérance dans l'insomnie apparaît en 3 à 4 jours de traitement continu par diphénhydramine (111).

Selon une étude réalisée par Richardson, un essai en double aveugle a été fait chez des personnes de 18 à 50 ans entre un placebo et de la diphénhydramine 50mg administré deux fois par jour. Au 1^{er} jour, une différence significative a été observée entre le placebo et la diphénhydramine concernant l'amélioration du sommeil. Cependant, au bout du 4^{ème} jour de traitement, l'amélioration du sommeil entre le placebo et la diphénhydramine n'était pas visible suggérant une tolérance rapide à ce médicament. (95)

II.2.1.3. Effets indésirables et contre-indication

Les effets indésirables sont fréquents avec cette molécule : hypotension orthostatique, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire et de dysurie.

Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.

La diphénhydramine est contre-indiquée chez le patient atteint de glaucome, d'hypertrophie bénigne de la prostate, de maladies cardiaques ou d'asthme. (26)

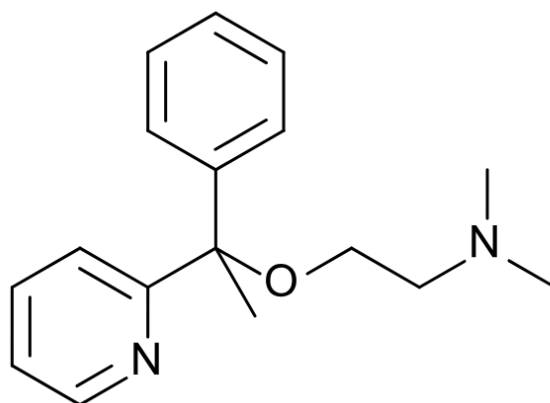
II.2.2. La Doxylamine :

La Doxylamine est le principe actif retrouvé dans le Noctyl®, le Donormyl® ainsi que dans le Lidene®.

II.2.2.1. Structure

La doxylamine est un antihistaminique H1, de la classe des éthanolamines,

Figure 10 : structure chimique de la doxylamine.



II.2.2.2. Indication et intérêt dans l'insomnie

La doxylamine est utilisée dans le traitement des insomnies occasionnelles avec des difficultés d'endormissement. Cette molécule est aussi utilisée comme anti-nauséeux notamment au cours de la grossesse. (112)

L'effet hypnotique est attendu chez l'adulte à partir d'une dose de 7,5 mg et arrive dans les 30 minutes après la prise. Le pic sanguin est atteint 2,4 heures après la prise. La demi-vie d'élimination de cette molécule oscille entre 10 et 16 heures. (113) (114) (115). En France, les doses utilisées sont de l'ordre de 15 mg. Aux Etats-Unis, la doxylamine est utilisée comme hypnotique à la posologie de 25 mg. (116) (117)

La doxylamine doit être utilisée pour traiter une insomnie occasionnelle, on conseille de ne pas excéder 5 jours consécutifs de traitement. Si l'insomnie persiste, il est conseillé de consulter. (118) Ce produit n'a pas vocation à être utilisé de façon chronique. (109)

La tolérance semble apparaître rapidement avec la doxylamine comme pour tous les antihistaminiques H1 de première génération (la doxépine exceptée)(111) (26).

II.2.2.3. Les effets indésirables

Les effets indésirables aux doses usuelles sont surtout à titre anticholinergique (37) : délire, confusion, bouche sèche, constipation, rétention urinaire. (19)

À cause de ces effets anticholinergiques, elle doit être utilisée avec précaution chez la personne âgée.

Les personnes âgées sont les plus exposées aux médicaments anticholinergiques du fait de la polymédication qui découle de leurs pathologies. En raison d'une baisse du métabolisme hépatorénal et de l'augmentation de la perméabilité hémato encéphalique, cette population est plus sensible aux effets anticholinergiques des médicaments. L'utilisation de médicaments anticholinergiques peut entraîner des chutes, une dénutrition et une rétention urinaire. (37) (119) (120)

La doxylamine en plus des effets anticholinergiques, peut induire des troubles cognitifs et psychomoteurs, une agitation et une hypotension orthostatique. (121) Les troubles cognitifs peuvent être dus aux propriétés anticholinergiques (notamment le blocage des récepteurs muscariniques M1 par la doxylamine qui jouent un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémoire dans le SNC (122)). Une étude de Fox et collaborateurs a mis en évidence un lien entre un traitement anticholinergique et une augmentation du risque d'atteinte cognitive ainsi qu'une augmentation de mortalité. (123) La doxylamine diminuerait le seuil de convulsion et doit être utilisée avec précaution chez les sujets épileptiques. (26)

II.2.2.4. Surdosage en doxylamine

La doxylamine est un médicament où les surdosages, intentionnels ou non, peuvent être fréquents. On recense 200 à 300 cas chaque année dans les centres antipoison français. (112) La littérature est cependant rassurante quant aux éventuels surdosages. En effet, la dose létale de doxylamine pour un humain est de 25-250 mg/kg de poids corporel. Les doses trouvées en officine sont en général de l'ordre de 15 mg (Donormyl®), ce qui fait de la doxylamine un médicament relativement sûr. (124) Une étude portant sur 140 cas d'ingestion accidentelle de doxylamine chez une population pédiatrique, n'a pas mis en évidence de toxicité significative. (125)

En cas de surdosage de doxylamine, les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes liés aux propriétés anticholinergiques : tachycardie (observée dans 41 à 66 % des cas), d'autres signes de la série anticholinergique (agitation, tremblements, désorientation voire délire et hallucinations, sécheresse de la peau et des muqueuses, flush, mydriase) sont

également fréquemment observés. On peut noter aussi l'hypertension artérielle (26 à 51 % des cas) et l'hyperthermie (11 à 15 % des cas). Une rétention d'urine a plus rarement été rapportée. (126) Ces effets ont lieu dans l'heure suivant la prise. La guérison des troubles de conscience et du syndrome anticholinergique est observée en 24 à 48 heures. (112)

Les délires, hallucinations et mouvements athétosiques (mouvements plus ou moins continus, lents, serpentiformes, de flexion, extension, abduction et adduction) sont plus souvent observés chez les enfants. Ils annoncent parfois la survenue de convulsions (qui sont des complications rares d'intoxications massives) ou même d'un coma.

Des nausées et vomissements sont aussi observés lors d'intoxications aiguës, d'apparition précoce et peuvent perdurer pendant plusieurs heures.

Une complication grave de l'intoxication aiguë par la doxylamine est la survenue d'une rhabdomyolyse. (127) (128) Elle apparaît moins de 10 heures après la prise. Le pic plasmatique des enzymes musculaires apparaît entre J1 et J4. Une normalisation apparaît entre quelques jours et 2 semaines. Traitée de façon précoce, cette rhabdomyolyse est totalement réversible. (114) Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK) : toutes les 6 heures pendant 12 heures. Une élévation du taux de CPK sérique est l'indicateur le plus sensible et le plus reproductible d'une lésion musculaire. Le taux d'élévation des CPK est proportionnel à la sévérité de l'atteinte musculaire. Une rhabdomyolyse est définie par un taux de CPK dans le sérum supérieur à 5 fois la valeur haute normale (> 1000 IU/L). (114) D'un point de vue des doses de doxylamine, la survenue d'une rhabdomyolyse est improbable quand la prise est inférieure à 13 mg/kg et le risque est très élevé au-delà des doses de 20 mg/kg.

La rhabdomyolyse peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Elle peut être prévenue par l'hydratation et l'alcalinisation des urines précoces des intoxiqués développant une rhabdomyolyse. (112)

Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) est souhaitable. (126)

II.2.2.5. Population à risque, abus et risque de dépendance

La doxylamine peut poser problème surtout chez les populations âgées. En effet, la doxylamine est fréquemment mal utilisée chez cette population. En plus des effets anticholinergiques, la demi-vie est allongée chez les personnes âgées donc cette molécule doit être utilisée avec attention. (109)

C'est peut-être à cause du fait que ce médicament soit disponible sans ordonnance que les abus sont fréquents : chez les personnes âgées, il n'est pas rare de voir des patients utiliser la doxylamine pendant plusieurs mois. Le mésusage de ce produit concerne 72,2% des utilisateurs en France. (118)

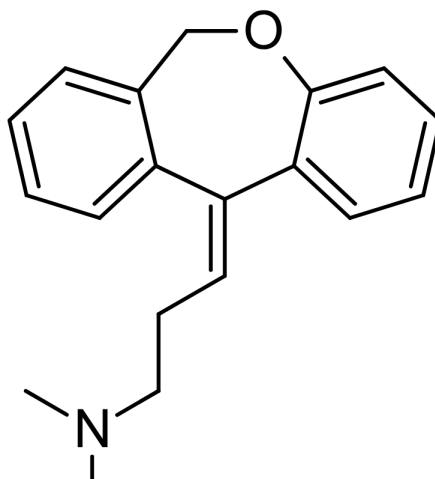
Néanmoins les cas de dépendance sont rares voire inexistant (seulement 1 cas répertorié sur les 26 sujets étudiés pouvant répondre aux critères de dépendance du DSM-V sans retentissement cependant sur sa vie sociale et professionnelle). (118)

II.2.3. La doxépine

II.2.3.1. Structure

La doxépine est un antidépresseur tricyclique.

Figure 11 : structure chimique de la doxépine.



II.2.3.2. Indication

Le Silenor® (doxépine 3 mg et 6 mg) est l'un des antagonistes les plus puissants du récepteur H₁ disponibles. (129)

Pour traiter la dépression elle est utilisée avec des doses allant 75 à 150 mg mais dans l'insomnie on l'utilise aux USA et au Canada (Silenor®) à faible dose de l'ordre de 3 à 6 mg grâce à sa bonne sélectivité pour le récepteur H1. (40) (32)

II.2.3.3. Intérêt dans l'insomnie

A faible dose la doxépine est sélective des récepteurs H1, comme cela est mentionné dans l'article de Krystal et collaborateurs ce qui en fait donc un modèle antihistaminique H1 de choix.

Une étude comparant la doxépine faible dose à un placebo a mis en évidence une différence significative sur l'amélioration du sommeil (en terme de durée et d'efficacité du sommeil mais aussi sur la latence du sommeil lent profond). Il n'y a pas eu non plus de somnolence résiduelle le lendemain. La doxépine à faible dose (Silenor®) a une demi-vie de 15,3h. (130) (32) Dans une étude comparant la doxépine à un placebo, l'amélioration du sommeil induit par la doxépine a été visible pendant toute la durée de l'étude, soit 4 semaines. Dans une seconde étude, l'amélioration a été visible pendant les 12 semaines de l'étude. Il ne semble pas y avoir de tolérance à court terme avec cette molécule. (37) De plus, la structure du sommeil ne semble pas dégradée avec ce médicament. (37)

II.2.3.4. Effets indésirables

Une hypertension a cependant pu être observée, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT. Cet allongement du QT est aussi retrouvé avec les autres antihistaminiques. (108)

La doxépine ne doit pas être utilisée dans les 15 jours suivant une prise d'IMAO, ceux-ci étant contre indiqués avec la prise de doxépine du fait de l'apparition d'effets indésirables graves. (37) Cette molécule ne présente pas de potentiel addictif. (37)

III. Les antihistaminiques H1 : une place à reconsidérer

III.1. Intérêt d'utiliser les antihistaminiques H1

L'article de Krystal et ses collaborateurs nous offre une vision nouvelle des antihistaminiques dans la mesure où ils n'axent pas leurs réflexions uniquement sur les effets pharmacocinétiques des antihistaminiques et dissocie la pharmacocinétique de la pharmacodynamie.

Ils permettent de se rendre compte de la place primordiale de l'histamine parmi les systèmes de promotion de l'éveil et cherchent à déterminer les effets propres au blocage des récepteurs H1.

Grâce à leurs résultats et hypothèse, on se rend compte que l'histamine semble être la seule substance active en fin de nuit rendant les antihistaminiques efficaces même à faible dose. Ainsi le blocage sélectif du récepteur H1 permettrait d'améliorer le sommeil.

Cependant, on est en droit de se poser la question de l'efficacité sur les insomnies d'endormissement car les taux d'histamine en début de nuit sont faibles d'après l'article de Krystal. Il semblerait que les antihistaminiques H1 aient davantage, d'un point théorique, un effet bénéfique sur les insomnies de maintien du sommeil que sur les insomnies d'endormissement.

Il faut souligner que l'utilisation des antihistaminiques H1 n'entraîne pas de dépendance. Il y a donc un risque d'abus limité comparativement aux autres thérapeutiques utilisées dans notre pays que sont les BZD et les Z drugs. Ces dernières sont à l'origine de dérives que nous avons développées précédemment.

La sédation résiduelle est limitée avec ces produits ciblant le récepteur H1, par la mise en jeu des autres systèmes d'éveil après le réveil et sur lesquels les antihistaminiques n'ont pas ou peu d'action. Ces médicaments sont donc à faible risque de somnolence diurne.

On observe cependant une tolérance qui apparaît en quelques jours avec la diphénhydramine et qui semble arriver un peu plus tard pour la doxylamine (aucune étude n'a été réalisée avec la doxylamine de façon spécifique). Cependant, ces médicaments sont destinés à des usages de courte durée pour traiter une insomnie aiguë.

L'absence d'insomnie de rebond et de sevrage rend ce médicament, doxépine à faible dose, intéressant à étudier et pousse à se poser la question de la place des antihistaminiques H1 « sélectifs » dans le traitement de l'insomnie de nos jours.

III.2. Affinité et sélectivité des antihistaminiques H1 pour le récepteur H1

III.2.1. Rappel sur les effets anticholinergiques

L'utilisation des antihistaminiques chez les populations âgées semble être conditionnée par l'apparition d'effets indésirables anticholinergiques et de leurs conséquences chez cette population (vertiges, chutes, troubles cognitifs, etc).

Pour rappel, un médicament a des effets anticholinergiques quand il inhibe de façon compétitive l'action de l'acétylcholine sur ses récepteurs nicotiques mais surtout sur ses récepteurs muscariniques. (120) Les récepteurs muscariniques appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G. Il existe 5 types de récepteurs muscariniques : M1, M2, M3, M4, M5. Les récepteurs M1, M4 et M5 sont exprimés de façon prédominante dans le SNC, en particulier dans le cortex frontal et le système limbique. En ce qui concerne les récepteurs M2 et M3, ils sont retrouvés dans le SNC mais aussi en périphérie. (122)

III.2.2. Affinités des antihistaminiques H1

Il est intéressant de connaître les affinités des antihistaminiques H1 pour les récepteurs muscariniques afin d'évaluer leur capacité à induire des effets indésirables de type anticholinergique.

Dans leur article, Krystal et ses collaborateurs mentionnent les affinités de la doxépine, de la doxylamine et de la diphénhydramine pour plusieurs types de récepteurs et transporteurs neuronaux dont les récepteurs H1 (responsables de leur propriété sédatrice) et les 5 sous-types de récepteurs muscariniques.

Tableau 4 : Affinité (Ki en nM) de la doxépine en comparaison avec d'autres agents sur des sites de liaisons de cellules humaines recombinées CHO ou HEK-293.

Site de liaison	Doxépine	Diphenhydramine	Doxylamine
H ₁	0,78	16	42
H ₃	> 10 000	> 10 000	> 10 000
α _{1b}	12	1 300	> 10 000
α _{2a}	1 100	2 900	> 10 000
α _{2b}	28	1 600	> 10 000
α _{2c}	96	2 100	> 10 000
M ₁	18	80	490
M ₂	230	490	2 100
M ₃	25	84	650
M ₄	20	53	380
M ₅	5,6	30	180
Transporteur NA	58	2 400	> 10 000
Transporteur 5-HT	95	> 10 000	> 10 000
Transporteur DA		1 100	> 10 000
5-HT _{2A}	11	260	> 10 000
5HT _{2C}	200	780	> 10 000

Ce tableau nous permet de nous rendre compte de la particulièrement bonne affinité de la doxépine pour le récepteur H1. En effet, l'affinité de la liaison de la molécule (Ki) est de 0,78 nM. Plus le Ki est faible et plus l'affinité de la molécule pour le récepteur est forte. Cette bonne affinité permet de comprendre pourquoi de faibles doses (3 à 6 mg) sont efficaces sur le sommeil en ciblant le récepteur H1. Le ratio M1/H1 pour la doxépine est égal à 23. Les doses pour les propriétés antidépressives de la doxépine sont de l'ordre de 100 mg car l'affinité de la doxépine pour les transporteurs neuronaux de la sérotonine (121 fois moins affine) et de la noradrénaline (74 fois moins affine) ou pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c} (256 fois moins affine) est beaucoup moins bonne que pour les récepteurs H1 (au minimum 74 fois moins bonne). Ceci explique qu'il faille des doses bien plus

importantes de doxépine pour cibler et inhiber les transporteurs noradrénergiques ou les récepteurs et transporteurs sérotoninergiques.

On remarque que l'affinité de la diphénhydramine (16 nM) pour le récepteur H1 est légèrement meilleure que celle de la doxylamine (42 nM). Ces affinités sont au moins 20 fois plus faibles que pour la doxépine, nécessitant - au moins théoriquement - des doses plus importantes de ces molécules pour bloquer le récepteur H1.

Des études en imagerie médicale permettraient d'obtenir des informations à ce sujet. (131)

III.2.3. Sélectivité des antihistaminiques H1 pour le récepteur H1

En plus de l'affinité, le second critère important est la sélectivité. En effet, plus une molécule sera sélective du récepteur H1, moins les effets indésirables dus à l'occupation d'autres types de récepteurs seront importants.

Pour chaque molécule, nous pouvons calculer un rapport (noté x) entre le K_i pour le récepteur H1 et le K_i pour le récepteur muscarinique pour lequel l'affinité est la plus forte. Ce rapport x permet de se rendre compte de la sélectivité pour le récepteur H1 en comparaison avec les récepteurs muscariniques.

Dans leur article, Krystal et ses collaborateurs rapportent que la doxépine a une très bonne sélectivité pour le récepteur H1. C'est ce qui permet à la doxépine d'être utilisée chez les personnes âgées sans induire d'effets anticholinergiques.

Ainsi pour la doxépine :

$$x_{\text{doxépine}} = K_{iM5}/K_{iH1} = 5,6/0,78 = 7.$$

$$x_{\text{doxépine}} = K_{iM1}/K_{iH1} = 18/0,78 = 23.$$

Cela veut dire que la doxépine est 7 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour le récepteur muscarinique M5 et 23 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour le récepteur muscarinique M1. Il y a donc bien une interaction préférentielle de la doxépine pour le récepteur H1.

On calcule ces mêmes rapports avec la diphenhydramine :

$$X_{\text{diphenhydramine}} = K_{iM5}/K_{iH1} = 30/16 = 1,9$$

$$X_{\text{diphenhydramine}} = K_{iM1}/K_{iH1} = 80/16 = 5$$

Ici les rapports ne sont pas très bons. On observe un manque de sélectivité de la diphenhydramine pour le récepteur H1. Les effets indésirables de types anticholinergiques risquent donc d'être plus fréquents, ce qui est en accord avec la littérature. En France, il n'existe d'ailleurs plus de spécialité contenant de la diphenhydramine indiquée dans le traitement des insomnies.

Pour la doxylamine :

$$X_{\text{doxylamine}} = K_{iM5}/K_{iH1} = 180/42 = 4,3$$

$$X_{\text{doxylamine}} = K_{iM1}/K_{iH1} = 490/42 = 11,7$$

Ici en revanche, on remarque que la doxylamine est au minimum 4 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour n'importe quel autre récepteur mettant en évidence une meilleure sélectivité de cette molécule pour le récepteur H1 que la diphenhydramine.

Bien que modérée, cette sélectivité pour le récepteur H1 permet d'attendre une interaction préférentielle avec les récepteurs H1 par rapport aux récepteurs muscariniques lors d'utilisation de faibles doses de doxylamine (typiquement 1 comprimé soit 15 mg), limitant ainsi les effets indésirables de type anticholinergique chez l'adulte jeune.

Cela va permettre de limiter théoriquement les effets indésirables de type anticholinergique qui sont pourtant assez fréquemment rapportés avec l'utilisation de la doxylamine.

Cette sélectivité pour le récepteur H1 est importante car elle va conditionner l'utilisation de ces antihistaminiques H1 chez les personnes âgées, chez qui l'utilisation de la doxylamine doit rester prudente et pour lesquels il est important de surveiller les effets indésirables atropiniques. La doxépine à faible dose est également utilisable chez les personnes âgées.

La doxylamine est souvent considérée au même titre que la diphenhydramine pour son utilisation chez les personnes âgées dans la littérature puisque ce sont l'une et

l'autre des antihistaminiques H1 de première génération. Mais les résultats sur la sélectivité pour le récepteur H1, présentée ici, peuvent laisser penser que cette association et mise au même plan entre diphénhydramine et doxylamine sont faites à tort. Des études spécifiques de la doxylamine chez une population gériatrique seraient intéressantes à mener pour évaluer finement sa capacité à induire des effets anticholinergiques.

III.3. La place des antihistaminiques dans les traitements

Les antihistaminiques H1 sont utilisés depuis longtemps dans le traitement des insomnies.

Concernant les insomnies de fin de nuit à caractère occasionnel, il est légitime de s'interroger sur le bénéfice de prescription de doxylamine ou hors AMM d'un demi-comprimé de Quitaxon® 10 mg le soir. Cela devrait permettre d'obtenir des effets semblables à l'administration de Silenor®.

Le **Tableau 5** suivant récapitule les principales caractéristiques des deux produits contenant de la doxépine et de la doxylamine dans les présentations disponibles sur le marché français :

	Doxépine	Doxylamine
Dosage utilisé en France	10 mg	15 mg
Spécialités	QUITAXON®	DONORMYL®, LIDENE®
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable
Indication thérapeutique selon l'AMM	Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés)	Insomnie occasionnelle chez l'adulte
Mode d'administration	La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil	Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher
Cibles pharmacologiques principales	Récepteur histaminique H1 (et transporteurs neuronaux NA et 5-HT)	Récepteur histaminique H1
Rapport sélectivité H1/M1	23 fois plus sélective pour H1	11,66 fois plus sélective pour H1
Demi-vie d'élimination	10-15h	10-16h
Dosage utilisé aux USA pour l'insomnie	3-6mg pour insomnie de maintien	25 mg pour insomnie

La doxylamine présente l'énorme avantage de ne pas induire de dépendance ni de syndrome de sevrage. À l'arrêt du traitement, les insomnies de rebond sont limitées comparativement aux BZD et Z drugs.

La doxylamine doit être utilisée chez l'adulte pour des insomnies aiguës de courte durée. La durée du traitement ne doit pas excéder 5 jours, le risque étant la possible apparition d'une tolérance ainsi que d'un passage à la chronicité de l'insomnie nécessitant une consultation médicale.

De par leur mécanisme d'action, ces antihistaminiques H1 semblent avoir une action plus prononcée sur les insomnies de maintien et les insomnies terminales plutôt que sur les insomnies d'endormissement.

Chez les personnes âgées, du fait des propriétés anticholinergiques et malgré une sélectivité pour le récepteur H1, ce médicament doit être utilisé avec prudence et une surveillance concernant l'apparition d'effets indésirables atropiniques est conseillée (bouche sèche, rétention d'urine, etc). Le pharmacien devra aussi être vigilant à la polymédication de ces patients, notamment à l'administration concomitante d'autres médicaments anticholinergiques. Du fait aussi d'une modification du métabolisme chez ces personnes âgées, la dose de 7,5 mg par prise peut être préconisée.

Concernant la diphénhydramine, de par son manque de sélectivité, de sa tolérance rapide et des effets indésirables anticholinergiques fréquents qu'elle occasionne, elle ne semble plus indiquée dans le traitement des insomnies aujourd'hui.

Les médicaments à base de doxylamine ou doxépine sont des médicaments sûrs dont la place dans les insomnies occasionnelles doit être réévaluée. En effet, il serait intéressant de les placer en première ligne des traitements avant d'avoir recours à une benzodiazépine ou à une « Z-drug ». Le risque de voir apparaître des effets indésirables aux doses utilisées dans l'insomnie est faible.

Le principal défaut de ces traitements est le risque d'accoutumance rapide mais qui devrait être limité, étant donné le caractère occasionnel de leur utilisation.

Conclusion

Nous avons vu au cours de cette thèse, les traitements utilisés dans l'insomnie. Les antihistaminiques apparaissent comme des traitements efficaces et sûrs. Des études récentes ont permis de montrer le mécanisme d'action des antihistaminiques et de comprendre leurs effets. Le fait que l'histamine soit le seul promoteur de l'éveil à certains moments de la nuit explique l'effet thérapeutique des antihistaminiques, malgré les faibles doses utilisées.

Le relai par les autres promoteurs de l'éveil au moment du réveil explique aussi le faible taux de somnolence diurne bien que les molécules aient des demi vies longues.

Les antihistaminiques H1 utilisés à des doses faibles dans le traitement des insomnies diminuent le risque d'apparition d'effets indésirables.

Un point important abordé au cours de cette thèse a été l'étude des effets anticholinergiques des antihistaminiques utilisés dans le traitement des insomnies.

Longtemps considérés au même niveau d'un point de vue de leurs effets anticholinergiques, nous avons démontré que les antihistaminiques avaient une sélectivité plus ou moins prononcée pour les récepteurs H1 en fonction des molécules. Cette sélectivité diminue le risque d'induire des effets anticholinergiques.

Ainsi, la diphenhydramine ne semble pas assez spécifique des récepteurs H1 et ne doit pas être utilisée.

Pour la doxylamine (Donormyl®) et surtout pour la doxépine (Silenor® et Quitaxon®), une certaine sélectivité pour le récepteur H1 a été mise en évidence d'un point de vue théorique.

La doxylamine et la doxépine semblent être des traitements de choix pour les insomnies de maintien et les insomnies terminales. Ces traitements doivent être utilisés de façon occasionnelle pour la doxylamine et de façon plus chronique pour le Silenor®.

Ils représentent une alternative intéressante aux BZD et autres Z drugs, encore trop souvent prescrites et responsables de nombreux mésusages. Ces traitements doivent être utilisés en première ligne de ce type d'insomnie, avant la prescription d'un autre hypnotique.

La réflexion développée au cours de cette thèse sur les antihistaminiques H1 dans le traitement des insomnies de maintien et terminales et le fait que ces molécules pourraient être plus amplement utilisées a fait l'objet d'un d'article sous forme d'opinion accepté pour publication et qui paraîtra dans un prochain numéro de la revue l'Encéphale.

Bibliographie

1. Sylvie Royant-Parola, Agnès Brion, Isabelle Poirot. *Prise en charge de l'insomnie*. Elsevier Masson, 2017.
2. Etévenon Pierre. L'électricité des songes. <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/electricite/print.php>, consulté le 27 juin 2018.
3. Zeitzer JM. Control of sleep and wakefulness in health and disease. (2013) *Prog Mol Biol Transl Sci*, 137-154.
4. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang W-C, et al. (2015) Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci*, 1641-1647.
5. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. (1998) Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 4705-4721.
6. Nitz D, Siegel J. (1997) GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *Am J Physiol*, 451-455.
7. Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, et al. (2014) GABAergic parafacial zone is a medullary slow-wave-sleep promoting center. *Nat Neurosci*, 1217-1224.
8. Muindi F, Zeitzer JM, Heller HC. (2014) Retino-hypothalamic regulation of light-induced murine sleep. *Front Syst Neurosci*, 135.
9. Valencia Garcia S, Libourel P-A, Lazarus M, Grassi D, Luppi P-H, Fort P. (2017) Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublateral tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain J Neurol*, 414-428.
10. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. (2005) Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 6716-6720.
11. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, de Lecea L. (2007) Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*. 420-424.
12. Jean Costentin. (2011) Bulletin de l'académie nationale de médecine, Tome 195.
13. M. Billiard, Y. Dauvilliers. *Insomnie*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2004.
14. J. Doucet, M. Kerkhofs. *Exploration du sommeil chez l'adulte et l'adolescent Sleep investigations in adults and adolescents*. Elsevier, 2004.

15. SFTG - HAS. (2006) Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Recommandations*, 5-27.
16. Hausser-Hauw C. *Hypersomnie et insomnie chez l'adulte*. Elsevier, 2014.
17. Léger D, Ogrizek P. (2012) Troubles du sommeil et de l'éveil : mise au point. *La revue de médecine interne*, 525-531.
18. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al. (2017) European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 675-700.
19. Avidan AY, Neubauer DN. (2017) Chronic Insomnia Disorder: *Contin Lifelong Learn Neurol*, 1064-1092.
20. Thase ME. (2005) Correlates and consequences of chronic insomnia. *Gen Hosp Psychiatry*. 100-112.
21. Anh Hoang, Gravel, Desfossés. (2017) Gestion des hypnotiques en UCDG. *Regroupement des unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie (RUSHGQ)*.
22. Garma L, Adrien J. (2006) Du neuf et du moins neuf sur les insomnies du sujet dépressif. *Médecine Sommeil*, 12-22.
23. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. (2013) Insomnia with objective short sleep duration: The most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*, 241-54.
24. Kerkhofs M. *Troubles du sommeil de l'adulte et de l'adolescent*. EMC - Psychiatr, 2015.
25. Wang Y-Q, Li R, Wu X, Zhu F, Takata Y, Zhang Z, et al. (2015) Fasting activated histaminergic neurons and enhanced arousal effect of caffeine in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 164-173.
26. Grenier J., Jolin M. *Le traitement de l'insomnie*. Québec Pharmacie, 2010.
27. Morin CM, Benca R. (2012) Chronic insomnia. *The Lancet*. 1129-1141.
28. Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE. (2004) Treatment of primary insomnia. *J Am Board Fam Pract*. 212-219.
29. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. (2008) Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med*, 487-504.
30. Shah C, Sharma TR, Kablinger A. (2014) Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacol Res*, 1-8.

31. Meurice L, Junot C, Lefebvre G, Bayon V, Strauss M, Leger D, et al. *Efficacité de la thérapie comportementale et cognitive (TCCi) dans l'insomnie et dépression comorbide*. Médecine Sommeil, 2017
32. Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. (2018) Pharmacotherapy of Insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis*, 1-7.
33. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalder K. (2018) Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother*, 1465-1473.
34. Atkin T, Comai S, Gobbi G. (2018) Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Barker EL Pharmacol Rev*, 197-245.
35. Stahl SM. (2008) Selective Histamine H1 Antagonism: Novel Hypnotic and Pharmacologic Actions Challenge Classical Notions of Antihistamines. *CNS Spectr*, 1027-1038.
36. Krystal AD, Richelson E, Roth T. (2013) Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*, 263-272.
37. Zisapel N. (2012) Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 299-317.
38. Benoit O. (1991) Bénéfices et inconvénients des hypnotiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*, 245-265.
39. Ebert B, Wafford KA, Deacon S. (2006) Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacol Ther*, 612-629.
40. Minkel J, Krystal AD. (2013) Optimizing the Pharmacologic Treatment of Insomnia. *Sleep Med Clin*. 333-350.
41. Soyka M. (2017) Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 1147-1157.
42. ANSM. Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. 2012.
43. ANSM. Séance n°9 Commission des stupéfiants et psychotropes. 2014.
44. ANSM. Lettre aux professionnels de santé : Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques): nouvelles conditions de prescription et délivrance. 2017.
45. Cao M, Chow M. (2016) The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. *Nat Sci Sleep*, 81.
46. Parish J, Lee-Iannotti J. (2016) Suvorexant: a promising, novel treatment for insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 491.

47. Lancel M. (1999) Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*, 33-42.
48. Lu J, Greco MA. (2006) Sleep circuitry and the hypnotic mechanism of GABAA drugs. *J Clin Sleep Med*, 19-26.
49. Roth T, Mayleben D, Corser BC, Singh NN. (2008) Daytime pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of low-dose sublingual transmucosal zolpidem hemitartrate. *Hum Psychopharmacol*, 13-20.
50. Saper CB, Scammell TE, Lu J. (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 1257-1263.
51. Krystal AD. (2009) A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: The empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev*. 265-274.
52. Wafford KA, Ebert B. (2008) Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time. *Nat Rev Drug Discov*. 530-540.
53. Smith DF, Dyve S, Minuzzi L, Jakobsen S, Munk OL, Marthi K, et al. (2006) Inhibition of [¹¹C]-mirtazapine binding by α 2-adrenoceptor antagonists studied by positron emission tomography in living porcine brain. *Synapse*. 463-471.
54. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. (2005) Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol*. 257-264.
55. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature*. 542-546.
56. Wang B, Chehab FF. (2006) Deletion of the serotonin 2c receptor from transgenic mice overexpressing leptin does not affect their lipodystrophy but exacerbates their diet-induced obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 418-423.
57. Haas H, Panula P. (2003) The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 121-130.
58. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. (2008) Histamine in the Nervous System. *Physiol Rev*, 1183-1241.
59. Strakhova MI, Nikkel AL, Manelli AM, Hsieh GC, Esbenshade TA, Brioni JD, et al. (2009) Localization of histamine H4 receptors in the central nervous system of human and rat. *Brain Res*, 41-48.
60. Wong SK-F. (2003) G Protein Selectivity Is Regulated by Multiple Intracellular Regions of GPCRs. *Neurosignals*, 1-12.

61. Kanba S, Richelson E. (1984) Histamine H1 receptors in human brain labelled with [3H]-Doxepin. *Brain Res*, 1-7.
62. Bouthenet ML, Ruat M, Sales N, Garbarg M, Schwartz JC. (1988) A detailed mapping of histamine H1-receptors in guinea-pig central nervous system established by autoradiography with [125I]-iodobolpyramine. *Neuroscience*, 553-600.
63. Bárbara A, Aceves J, Arias-Montaña J-A. (2002) Histamine H1 receptors in rat dorsal raphe nucleus: pharmacological characterisation and linking to increased neuronal activity. *Brain Res*, 247-55.
64. Korotkova TM, Sergeeva OA, Ponomarenko AA, Haas HL. (2005) Histamine excites noradrenergic neurons in locus coeruleus in rats. *Neuropharmacology*, 129-134.
65. Cecchi M, Passani MB, Bacciottini L, Mannaioni PF, Blandina P. (2001) Cortical acetylcholine release elicited by stimulation of histamine H₁ receptors in the nucleus basalis magnocellularis: a dual-probe microdialysis study in the freely moving rat: Facilitation of acetylcholine release by histamine. *Eur J Neurosci*, 68-78.
66. Lin J-S, Sakai K, Jouvet M. (1988) Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology*. 111-122.
67. Arrang J-M, Garbarg M, Schwartz J-C. (1983) Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature*, 832-837.
68. Monti JM, Jantos H, Boussard M, Allier H, Orellana C, Olivera S. (1991) Effects of selective activation or blockade of the histamine H3 receptor on sleep and wakefulness. *Eur J Pharmacol*. 283-287.
69. Passani MB, Lin J-S, Hancock A, Crochet S, Blandina P. (2004) The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 618-625.
70. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. (2001) Orexin/Hypocretin Excites the Histaminergic Neurons of the Tuberomammillary Nucleus. *J Neurosci*, 9273-9279.
71. Okakura K, Yamatodani A, Mochizuki T, Horii A, Wada H. (1992) Glutamatergic regulation of histamine release from rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol*. 189-192.
72. Eriksson KS, Stevens DR, Haas HL. (2001) Serotonin excites tuberomammillary neurons by activation of Na⁺/Ca²⁺-exchange. *Neuropharmacology*, 345-351.
73. Lin J, Hou Y, Sakai K, Jouvet M. (1996) Histaminergic descending inputs to the mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat. *J Neurosci*, 1523-1537.

74. Huang Z-L, Mochizuki T, Qu W-M, Hong Z-Y, Watanabe T, Urade Y, et al. (2006) Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci*, 4687-4692.
75. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. (1994) Hypothalamo-preoptic Histaminergic Projections in Sleep-Wake Control in the Cat. *Eur J Neurosci*, 618-625.
76. Ramesh V, Thakkar MM, Strecker RE, Basheer R, McCarley RW. (2004) Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behav Brain Res*. 271-278.
77. Reiner PB, Kamondi A. (1994) Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience*, 579-588.
78. Lagos P, Monti JM, Jantos H, Torterolo P. (2012) Microinjection of the melanin-concentrating hormone into the lateral basal forebrain increases REM sleep and reduces wakefulness in the rat. *Life Sci*, 895-899.
79. Scammell T., Gerashchenko D., Mochizuki T, McCarthy M., Estabrooke I., Sears C., et al. (2001) An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*. 653-663.
80. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, et al. (2000) Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res*, 183-204.
81. Thakkar MM, Engemann SC, Walsh KM, Sahota PK. (2008) Adenosine and the homeostatic control of sleep: Effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep–wakefulness. *Neuroscience*. 875-880.
82. Tuomisto L, Tuomisto J. (1982) Diurnal variations in brain and pituitary histamine and histamine-N-methyltransferase in the rat and guinea pig. *Med Biol*, 204-209.
83. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx J-L, Watanabe T, Lin J-S. (2002) Anatomical, Physiological, and Pharmacological Characteristics of Histidine Decarboxylase Knock-Out Mice: Evidence for the Role of Brain Histamine in Behavioral and Sleep–Wake Control. *J Neurosci*. 7695-7711.
84. Smriga M, Mori M, Torii K. (2000) Circadian Release of Hypothalamic Norepinephrine in Rats In Vivo Is Depressed during Early L-Lysine Deficiency. *J Nutr*. 1641-1643.
85. Sun X, Deng J, Liu T, Borjigin J. (2002) Circadian 5-HT production regulated by adrenergic signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 4686-4691.
86. Smith AD, Olson RJ, Justice JB. (1992) Quantitative microdialysis of dopamine in the striatum: effect of circadian variation. *J Neurosci Methods*, 33-41.

87. Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu M-F, John J, et al. (2002) Release of Hypocretin (Orexin) during Waking and Sleep States. *J Neurosci*, 5282-5286.
88. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, et al. (2003) Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry*, 96-104.
89. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. (2003) Circadian and Homeostatic Regulation of Hypocretin in a Primate Model: Implications for the Consolidation of Wakefulness. *J Neurosci*, 3555-3560.
90. McQuade R, Creton D, Stanford SC. (1999) Effect of novel environmental stimuli on rat behaviour and central noradrenaline function measured by in vivo microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 393-400.
91. Rueter LE, Fornal CA, Jacobs BL. (1997) A Critical Review of 5-HT Brain Microdialysis and Behavior. *Rev Neurosci*, 117-137.
92. Bonnavion P, de Lecea L. (2010) Hypocretins in the Control of Sleep and Wakefulness. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 174-179.
93. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. (2008) Effects of 2-Week Treatment With Temazepam and Diphenhydramine in Elderly Insomniacs: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*, 182-188.
94. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. (2005) Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 1465-1471.
95. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. (2002) Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*, 511-515.
96. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, et al. (2001) Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*. 453-463.
97. Riemann D, Voderholzer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Hajak G, Rütther E, et al. (2002) Trimipramine in Primary Insomnia: Results of a Polysomnographic Double-Blind Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. 165-174.
98. Roth T, Rogowski R, Hull S, Schwartz H, Koshorek G, Corser B, et al. (2007) Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 1555-1561.
99. Scharf M, Rogowski R, Hull S, Cohn M, Mayleben D, Feldman N, et al. (2008) Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*, 1557-1564.

100. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, et al. (2010) Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, 1553-1561.
101. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, et al. (2011) Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 1433-1442.
102. Walsh JK, Soubrane C, Roth T. (2008) Efficacy and Safety of Zolpidem Extended Release in Elderly Primary Insomnia Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 44-57.
103. Vaughn McCall W, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, et al. (2006) A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin*, 1633-1642.
104. Ozdemir PG, Karadag AS, Selvi Y, Boysan M, Bilgili SG, Aydin A, et al. (2014) Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 161-168.
105. Mahdy AM, Webster NR. (2011) Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med*, 324-329.
106. Monczor F, Fernandez N, Fitzsimons CP, Shayo C, Davio C. (2013) Antihistaminergics and inverse agonism: Potential therapeutic applications. *Eur J Pharmacol*, 26-32.
107. Simon FER, Simons KJ. (2008) H1 Antihistamines: Current Status and Future Directions. *World Allergy Organ J*, 145-55.
108. Simons FER. (2004) Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2203-2217.
109. Albert SM, Roth T, Toscani M, Vitiello MV, Zee P. (2015) Sleep Health and Appropriate Use of OTC Sleep Aids in Older Adults : Recommendations of a Gerontological Society of America Workgroup. *The Gerontologist*. 163-170.
110. Pozzi, Giraud, Callanquin. (2002) Médicaments et risque de glaucome par fermeture de l'angle. *J Fr Ophtalmol*, 91-101.
111. Vande Griend JP, Anderson SL. (2012) Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*. 210-219.
112. Garnier R, Blanc-Brisset I, Langrand J, Villa A. (2016) Toxicité aiguë de la doxylamine. Revue bibliographique. *Toxicol Anal Clin*, 261-270.
113. Friedman H, Greenblatt DJ. (1985) The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol*. 448-451.

114. Kim HJ, Oh SH, Youn CS, Wee JH, Kim JH, Jeong WJ, et al. (2011) The associative factors of delayed-onset rhabdomyolysis in patients with doxylamine overdose. *Am J Emerg Med.* 903-907.
115. Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, Burstein ES, Ochs HR, Harmatz JS, et al. (1989) Clearance of the Antihistamine Doxylamine: Reduced in Elderly Men But Not in Elderly Women. *Clin Pharmacokinet.* 312-316.
116. Smith GM, Smith PH. (1985) Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther,* 549-557.
117. Sjöqvist F, Lasagna L. (1967) The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther,* 48-54.
118. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. (2013) Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS ONE,* e76499.
119. Ploussard G, Paillaud E, Mongiat-Artus P. (2015) Alpha-bloquants et anticholinergiques chez le sujet âgé : comment prescrire ? *Prog En Urol - FMC,* 9-13.
120. Mebarki S, Trivalle C. (2012) Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 131-138.
121. Carrascosa MF, Caviedes J-RS, Lucena MI, Cuadrado-Lavin A. (2012) Syndrome of inappropriate antidiuresis in doxylamine overdose. *Case Rep,* 7428.
122. Mendonça Júnior FJB, Scotti L, Ishiki H, Botelho SPS, Da Silva MS, Scotti MT. (2015) Benzo- and thienobenzo- diazepines: multi-target drugs for CNS disorders. *Mini Rev Med Chem,* 630-647.
123. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. (2011) Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: ANTICHOLINERGIC ACTIVITY AND COGNITION. *J Am Geriatr Soc,* 1477-1483.
124. Bockholdt B, Klug E, Schneider V. (2001) Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int.* 138-140.
125. Cantrell FL, Clark AK, McKinley M, Qozi M. (2015) Retrospective review of unintentional pediatric ingestions of doxylamine. *Clin Toxicol,* 178-180.
126. ANSM. DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R#RcpSurdosage>, consulté le 06 septembre 2018.

127. Köppel C, Ibe K, Oberdisse U. (1987) Rhabdomyolysis in doxylamine overdose. *Lancet Lond Engl.* 442-443.
128. Mendoza FS, Atiba JO, Krensky AM, Scannell LM. (1987) Rhabdomyolysis Complicating Doxylamine Overdose. *Clin Pediatr (Phila).* 595-597.
129. Nonaka H, Otaki S, Ohshima E, Kono M, Kase H, Ohta K, et al. (1998) Unique binding pocket for KW-4679 in the histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol.* 111-117.
130. Asnis G, Thomas M, Henderson M. (2015) Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci*, 50.
131. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martin S, et al. (2014) Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 970-980.

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DUPUIS Guillaume

Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 107 p.

RESUME

L'insomnie touche 10% de la population adulte mondiale. Le terme insomnie regroupe plusieurs notions que sont les insomnies initiales, les insomnies de maintien et les insomnies terminales.

Ces troubles du sommeil ont des conséquences importantes sur le bien-être, la santé, la scolarité, ainsi que sur la vie économique et professionnelle.

Le traitement pharmacologique repose notamment sur les BZD hypnotiques et les « Z drugs » qui exercent leurs effets par l'intermédiaire du GABA. Ces 2 dernières sont très prescrites en France. La consommation des français est l'une des plus importante d'Europe. Les BZD hypnotiques et les « Z drugs » entraînent dépendance, accoutumance et risque d'insomnie de rebond. Ce sont des molécules efficaces mais exposant à de gros risques de mésusage.

Face à ces traitements on retrouve les antihistaminiques H1. Des études récentes ont permis de montrer le mécanisme des antihistaminiques et de comprendre leurs effets. Le fait que l'histamine soit le seul promoteur de l'éveil à certains moments de la nuit explique l'effet thérapeutique des antihistaminiques malgré les faibles doses utilisées. Le fait d'utiliser des doses faibles diminue le risque d'apparition d'effets indésirables. L'absence de dépendance et d'insomnie de rebond mis en évidence par les études en font des molécules sûres.

Selon les molécules, les antihistaminiques ont une sélectivité plus ou moins prononcée pour les récepteurs H1 vis-à-vis des récepteurs muscariniques diminuant ainsi leur risque d'induire des effets anticholinergiques.

Ainsi, la diphénhydramine n'est pas assez sélective des récepteurs H1 et ne doit pas être utilisée. Des profils plus intéressants ont été trouvés pour la doxylamine (le principe actif retrouvé notamment dans le Donormyl) ainsi qu'avec la doxépine, leur place dans les thérapeutiques actuelles est donc à reconsidérer.

La doxylamine ainsi que la doxépine semblent être intéressantes pour traiter des insomnies de maintien et terminales occasionnelles.

MOTS CLES : Insomnie – Doxylamine – Doxépine – Antihistaminiques H1

JURY

Président : Mr VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur de pharmacologie

Membres : Mme BERTOUX Caroline, Professeur associé universitaire

Mr DETHOOR Julien, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 1 avril 2019