HAL open science

Prise en charge des troubles du sommeil chez la personne âgée : problématiques et conseils à l'officine

Laura Gallice

To cite this version:

Laura Gallice. Prise en charge des troubles du sommeil chez la personne âgée : problématiques et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03551414

HAL Id: dumas-03551414

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03551414v1

Submitted on 1 Feb 2022

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11 OCTOBRE 2021

PAR

Melle GALLICE Laura

Née le 4 septembre 1995 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : PROBLÉMATIQUES ET CONSEILS À L'OFFICINE

JURY :

Président : Madame le Docteur BUN Sok Siya

Membres : Madame le Docteur MATHIAS Fanny
Monsieur le Docteur LAURO Ludovic

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

À Madame le Docteur Sok Siya Bun, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse et d'évaluer mon travail. Merci pour votre disponibilité.

À Madame le Docteur Fanny Mathias, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, le temps que vous m'avez accordé, vos conseils et vos corrections. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Ludovic Lauro, pour m'avoir accueillie lors de mon stage de 6ème année et pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

À Monsieur Thierry Augier, une pensée à l'excellent professeur que vous avez été, investi dans la filière officine, je vous remercie pour tout ce que vous nous avez apporté.

Aux Docteurs Benjamin Lauro, Ludovic Lauro et Stéphanie Hostier pour la confiance que vous m'accordez et pour m'avoir permis d'intégrer votre équipe à l'issue de ce stage. Merci pour votre encadrement, votre écoute, vos partages de connaissances.

À toute l'équipe de la pharmacie des Caillols et des Cigalons, je vous suis reconnaissante de m'avoir si bien intégrée, de répondre à toutes mes questions, pour tout ce que vous m'avez transmis.
Déborah, Delphine, Florence et Stella merci pour votre aide dans la réalisation de mon étude.

À ma maman, pour les heures passées à lire et relire cette thèse, pour ton soutien et tes encouragements durant toutes ces années qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

À mon frère, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Je suis fière de toi et de ta réussite.

À Marie, pour le temps que tu as pris pour corriger l'orthographe, pour ta bienveillance.

À Fabien, mon binôme, ces études n'auraient pas été les mêmes, à nos rires, nos révisions dernières minutes à la cafèt'. On forme une bonne équipe. Bravo pour ton parcours et le pharmacien que tu es.

À Laura et Roxane, mes amies depuis le collège, merci d'être là, de m'avoir encouragée et soutenue. Merci pour tous ces moments passés ensemble, nos fous rires, nos soirées, nos voyages et tous ceux à venir. Merci également à Fabien. Je vous souhaite le meilleur.

À mes amis de Pharma, Annabelle, Caroline, Clotilde, Sofiane… ces 6 longues années ont été agréables à vos côtés.

À Sophie, une belle rencontre au cours de la PACES, à nos vacances et tous ces bons moments partagés en espérant qu'entre 2 gardes on arrivera à en faire d'autres. Félicitations au chirurgien que tu es en train de devenir.

À Justine, pleine d'énergie, merci pour ces soirées qui m'ont permis de décompresser durant cette année si particulière alors que je préparais ma thèse. Maintenant à ton tour, tu détiens déjà toutes les qualités d'une super infirmière.

À ma famille et amis, tous ceux qui m'ont entourée durant toutes ces années, merci d'être là.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Remerciements 8

Liste des figures 13

Liste des tableaux 14

Liste des abréviations 15

Introduction 17

I. Architecture du sommeil 19
- **A. Le sommeil lent** 19
- **B. Le sommeil paradoxal** 20
- **C. Rythme des cycles du sommeil** 20
- **D. Méthodes d'exploration du sommeil** 21
  - a. Exploration du sommeil 21
  - b. Exploration de la somnolence diurne 26
- **E. Régulation du sommeil** 29
- **F. Le rôle du sommeil** 34
  - a. Maturation cérébrale et mémorisation 35
  - b. Stimulation hormonale 35
  - c. Stimulation immunitaire 36
  - d. Gestion des émotions 37
  - e. Conséquence d'une altération du sommeil sur l'organisme 37

II. Les troubles du sommeil 38
- **A. Définition** 38
- **B. Epidémiologie** 38
- **C. Classification des troubles du sommeil** 39
- **D. L'insomnie** 41
  - a. Insomnie primaire 41
  - b. Insomnie secondaire 42
  - c. Diagnostic d'insomnie 43
  - d. Focus sur deux causes importantes d'insomnie secondaire : SAHOS et SJSR 44

III. La personne âgée 51
- **A. Physiologie du vieillissement** 51
- **B. Définition d'une personne âgée** 52
- **C. Modification des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée** 53
  - a. Absorption 53
  - b. Distribution 53
  - c. Métabolisme 54
  - d. Elimination 54
- **D. Modification pharmacodynamique** 55
- **E. Risque iatrogène chez la personne âgée** 56
  - a. Définition de la iatrogénie 56
  - b. Prescription inappropriée 58
  - c. Le réflexe iatrogénique 58
- **F. Modification du sommeil chez la personne âgée** 60

IV. Traitements et prise en charge de l'insomnie 61
- **A. Mesures et règles d'hygiène du sommeil** 61
- **B. Arbre décisionnel de prise en charge de l'insomnie** 64
- **C. Traitements médicamenteux** 67
  - a. Benzodiazépines 67

b. Apparenté aux benzodiazépines 75
c. Pharmacocinétique des benzodiazépines et apparentés 78
d. Interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des benzodiazépines et apparentés 80
e. Antihistaminiques H1 82
f. Traitement en perspective : Antagoniste à l'orexine 87
g. Traitement étiologique de l'insomnie 89
D. Alternatives thérapeutiques 95
a. Mélatonine 95
b. Phytothérapie 99
c. L'aromathérapie 107
d. Homéopathie 113
e. Thérapie comportementale et cognitive TCC 115
f. La luminothérapie 121
g. L'activité physique 122
V. Etude observationnelle à l'officine 123
A. Matériel et méthode 123
a. Objectif 123
b. Critères d'inclusions et durée de l'étude 124
c. Recueil des données 124
d. Présentation du questionnaire 124
B. Résultats 125
C. Discussion 138
VI. Rôle du pharmacien 143
A. Lors d'une plainte d'insomnie au comptoir 144
B. Lors d'une première délivrance d'hypnotique 149
C. Lors d'un renouvellement 149
D. Pertinence des questions au comptoir 150
Conclusion 151
Annexes 153
Bibliographie 159

Liste des figures

Figure 1 : Représentation des différents stades du sommeil et de l'éveil enregistré par électro-encéphalogramme au cours d'une nuit [2] 20
Figure 2 : Hypnogramme [8] 21
Figure 3 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase d'éveil et d'endormissement [9] 22
Figure 4 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil lent léger [10] 22
Figure 5 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil lent profond [11] 23
Figure 6 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil paradoxal [12] 23
Figure 7 : Actimètre [14] 25
Figure 8 : Exemple d'actimétrie chez un patient souffrant d'insomnie [15] 25
Figure 9 : Agenda du sommeil [15] 26
Figure 10 : Echelle de somnolence d'Epworth [18] 28
Figure 11 : Echelle de somnolence de Stanford [16] 28
Figure 12 : Echelle de somnolence de Karolinska [16] 29
Figure 13 : Processus homéostatique [3] 30
Figure 14 : Processus circadien [3] 30
Figure 15 : Synthèse de la mélatonine [23] 31
Figure 16 : Sécrétion de la mélatonine et son impact sur son propre rythme circadien suivant l'heure d'administration [24] 32
Figure 17 : Impact de la lumière sur le rythme circadien et la sécrétion d'hormones [25] 33
Figure 18 : Processus ultradien [3] 34
Figure 19 : Débit d'air mesuré en respiration normale, apnée et hypopnée [42] 44
Figure 20 : Le réflexe iatrogénique [61] 59
Figure 21 : Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte [70] 64
Figure 22 : Récepteur $GABA_A$ [80] 68
Figure 23 : Mécanisme d'action des benzodiazépines [82] 69
Figure 24 : la molécule zopiclone [101] 76
Figure 25 : La valériane [130] 100
Figure 26 : La passiflore [133] 102
Figure 27 : L'aubépine [135] 103
Figure 28 : La mélisse [138] 104
Figure 29 : L'eschscholtzia [141] 105
Figure 30 : Le tilleul [142] 106
Figure 31 : La camomille romaine ou noble [151] 109
Figure 32 : La lavande vraie ou officinale [152] 110
Figure 33 : Bigaradier ou orange amère [157] 111
Figure 34 : La verveine citronnée [159] 112
Figure 35 : Répartition par sexe 125
Figure 36 : Répartition par âge 126
Figure 37 : Répartition par hypnotique 128
Figure 38 : Répartition des hypnotiques en fonction de l'âge 129
Figure 39 : Association d'un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur à l'hypnotique 130
Figure 40 : Quels sont vos symptômes ? 131
Figure 41 : Qui vous a prescrit ce médicament la première fois ? 132
Figure 42 : Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament pour dormir ? 133
Figure 43 : Le prenez-vous tous les jours ? 133

Figure 44 : Avez-vous déjà essayé d'arrêter ? 134
Figure 45 : Êtes-vous entièrement satisfait de ce traitement ? 135
Figure 46 : Avez-vous déjà eu besoin d'augmenter les doses ? 136
Figure 47 : Avez-vous déjà essayé d'autres alternatives ? 136
Figure 48 : Autres alternatives testées par les participants 137
Figure 49 : Quels types d'informations souhaitez-vous que votre pharmacien vous apporte ? 138

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des différents paramètres mesurés en fonction des différentes phases éveil/ sommeil. [3] [5] [13] 24
Tableau 2 : Demi-vie et délai d'action des benzodiazépines et apparentés [69] 79
Tableau 3 : Exemples d'inhibiteur et inducteur enzymatique du CYP450 81
Tableau 4 : Exemples de compléments alimentaires à base de mélatonine (liste non exhaustive) 98
Tableau 5 : Exemples de souches homéopathiques (liste non exhaustive) 114
Tableau 6 : Rappel des règles d'hygiène du sommeil 146
Tableau 7 : liste non exhaustive de spécialités disponibles en officine sans ordonnance 148

Liste des abréviations

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

ECG : Électrocardiogramme

EEG : Électroencéphalogramme

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EMG : Électromyogramme

EOG : Électro-oculogramme

EVA : Échelle Visuelle Analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile essentielle

IL1 : Interleukine 1

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRSNA : Inhibiteur sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la recapture de la Sérotonine

NK : Natural Killer

OMEDIT : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSG : Polysomnographie

PSQI : Indice de Qualité du Sommeil de Pittsburgh

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REM : Rapid Eye Movement

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil

SAHOS : Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructif du Sommeil

SFRMS : Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement

TME : Test de Maintien de l'Éveil

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

Introduction

En France, 1 personne sur 3 se dit souffrir de troubles du sommeil. Parmi les différents troubles, on différencie : l'insomnie, l'hypersomnie et la parasomnie. Le sommeil est un besoin fondamental pour notre organisme et les troubles du sommeil peuvent avoir des répercussions sur notre corps, sur la qualité de vie diurne et des retentissements psycho-sociaux. L'insomnie est la plainte la plus fréquemment rencontrée à l'officine. Elle est définie par des difficultés d'endormissement, de nombreux réveils nocturnes et un réveil trop précoce le matin. Cette déficience de sommeil altère la qualité de vie diurne en entrainant une fatigue, une irritabilité, des troubles de la mémoire et de la concentration.
Lors du vieillissement, le sommeil se modifie avec une diminution du sommeil réparateur, des éveils nocturnes davantage perçus, une tendance à se coucher plus tôt et un sommeil fractionné avec l'instauration de la sieste en début d'après-midi. Ainsi la personne âgée est plus susceptible de se plaindre d'insomnie.

Pour pallier ce manque de sommeil, des hypnotiques couramment appelés « somnifères », sont souvent prescrits. La France se positionne au 3ème rang parmi les pays d'Europe les plus consommateurs d'hypnotiques. La prise de ces hypnotiques, qui ne doit s'inscrire que dans une stratégie thérapeutique de courte durée, est trop souvent utilisée sur de longues périodes. Cela soulève un véritable problème de santé publique avec le risque d'un mésusage, des problèmes de dépendance et parfois même de détournement. Ces molécules possèdent des effets indésirables à court et long terme qui peuvent avoir des conséquences préjudiciables notamment chez la personne âgée (accident, chute, trouble cognitif). En effet, les modifications physiologiques de la personne âgée impactent les paramètres pharmacocinétiques du médicament, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme. Le sujet âgé, souvent polypathologique et polymédiqué, est donc une catégorie de population plus fragile, susceptible de développer des effets indésirables et à haut risque d'iatrogénie.

Aujourd'hui, 1 habitant sur 5 est âgé de plus de 65 ans et cette part de la population ne cesse d'augmenter ; selon l'INSEE, en 2070, les personnes de plus de 65 ans représenteraient 29% de la population. Nous nous sommes donc intéressés dans ce travail de thèse à la prise en charge des troubles du sommeil en ciblant plus particulièrement la personne âgée, en raison de la forte consommation d'hypnotiques et du risque iatrogène qu'ils engendrent pour cette population.

Le pharmacien a un rôle essentiel lors de la délivrance des hypnotiques en donnant des conseils permettant de prévenir les évènements iatrogènes, particulièrement chez le sujet âgé plus vulnérable. Lors de l'élaboration de cette thèse, il nous a semblé intéressant d'évaluer au moyen d'une étude en officine si les prescriptions sont appropriées, conformes aux recommandations et si les personnes concernées ont déjà eu recours à d'autres alternatives.

Après un rappel sur l'architecture du sommeil, nous présenterons les principaux troubles du sommeil tel que l'insomnie et ses étiologies. Nous développerons ensuite les particularités physiologiques de la personne âgée, les conséquences sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, puis les modifications du sommeil chez cette population qui peuvent altérer la qualité de vie et nécessiter une prise de charge thérapeutique. Nous exposerons ensuite les différents traitements possibles dans la prise en charge de l'insomnie et les alternatives aux hypnotiques.

La dernière partie de ce travail concernera le rôle du pharmacien lors de la délivrance des hypnotiques. Dans un premier temps une étude a été réalisée afin d'évaluer si les prescriptions d'hypnotiques chez la personne de plus de 65 ans étaient appropriées, conformes aux recommandations et si des alternatives avaient été envisagées. En s'appuyant sur les résultats de ce questionnaire, nous rappellerons le devoir de conseil du pharmacien d'officine et les paramètres qu'il lui appartient de vérifier lors de la délivrance d'hypnotiques chez la personne âgée.

I. Architecture du sommeil

Le sommeil est un état physiologique correspondant à une baisse de la vigilance et de la conscience ainsi qu'à une diminution de la réactivité aux stimuli. Le sommeil sépare 2 phases d'éveils. Il est constitué d'une succession de 3 à 6 cycles de 60 à 120 minutes. Un cycle présente une alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal. [1] [2]

A. Le sommeil lent

« Le sommeil lent représente 75 à 80% du sommeil total ». [3]
Il est composé de 3 stades :

- l'endormissement, état de somnolence (N1)
- le sommeil léger (N2)
- le sommeil profond (N3)

La phase N1 se caractérise par une diminution de l'état de conscience, un ralentissement de la respiration et un relâchement du tonus musculaire. Durant cette phase de quelques minutes, on peut constater de faibles mouvements oculaires sous les paupières.

Lors du sommeil léger, phase N2, les mouvements oculaires cessent, les muscles continuent de se relâcher. Cependant, le dormeur peut facilement encore être réveillé par un bruit ou une lumière. Ce stade représente 50% du temps de sommeil total au cours d'une nuit.

Pendant la phase N3, le dormeur est plus difficile à réveiller. Il y a un ralentissement de l'activité des fonctions vitales ainsi qu'un abaissement de la température corporelle. C'est une phase capitale qui permet à l'organisme de récupérer la fatigue physique accumulée, de consolider la mémorisation et d'éliminer les toxines du cerveau. En période de croissance, lors du sommeil lent profond, l'hormone de croissance (somatotropine) est sécrétée. [4] Un réveil durant ce sommeil lent profond est responsable d'une fatigue au réveil. La phase N3 constitue environ 25% du sommeil total. [1,5]

B. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est aussi appelé REM (Rapid Eye Movement) car les mouvements oculaires sont rapides. L'activité cérébrale est intense, proche de celle de la phase d'éveil. C'est la période propice aux rêves les plus intenses dont on peut se souvenir. *A contrario*, l'activité musculaire est anéantie, la pression artérielle et le rythme respiratoire présentent des irrégularités. [2]

Cette phase de sommeil se situe plutôt en fin de nuit. [1] Elle a un rôle prépondérant pour la maturation du système nerveux et permet au dormeur d'accroitre ses capacités de mémorisation. [4]

C. Rythme des cycles du sommeil

Les cycles du sommeil varient au cours de la nuit. Les premiers cycles sont principalement constitués de sommeil lent profond, tandis que le sommeil paradoxal est plutôt favorisé en fin de nuit.[5] Toutefois il y a une variabilité de ces cycles en fonction des nuits antérieures. En effet, si la nuit précédente a été moins réparatrice, la phase de sommeil lent profond sera plus importante la nuit suivante. [2]

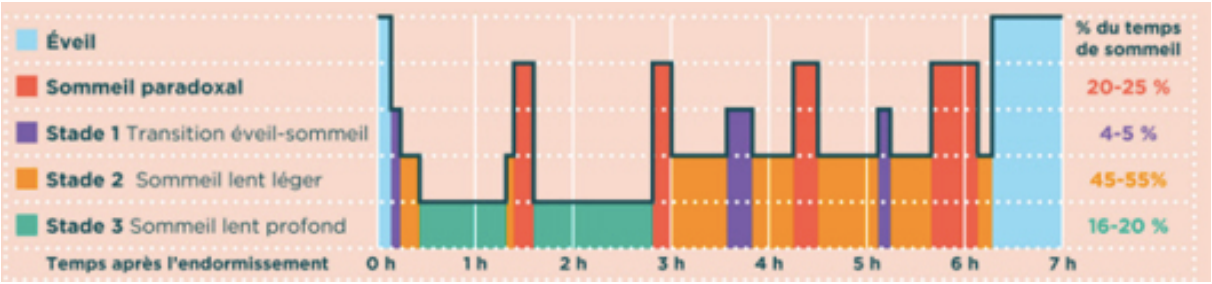


Figure 1 : Représentation des différents stades du sommeil et de l'éveil enregistré par électro-encéphalogramme au cours d'une nuit [2]

Les cycles du sommeil fluctuent également au cours de la vie en fonction de l'âge et des modes de vie des individus. La génétique interviendrait également dans la différence entre les « petits dormeurs » et « les gros dormeurs ». [1][2]

D. Méthodes d'exploration du sommeil

Il existe 2 catégories d'examens : ceux qui explorent le sommeil et ceux qui explorent la somnolence diurne. [6]

a. Exploration du sommeil

La polysomnographie [7]

Afin de mesurer le sommeil, l'examen de référence est la polysomnographie (PSG). Elle est réalisée au cours d'une nuit dans des centres du sommeil. Il s'agit d'un examen médical qui permet l'enregistrement de plusieurs variables physiologiques afin de détecter des troubles ou des pathologies affectant le sommeil :

- l'activité cérébrale par l'électroencéphalogramme (EEG)
- l'activité musculaire par l'électromyogramme (EMG)
- les mouvements oculaires par l'électro-oculogramme (EOG)
- le rythme cardiaque par l'électrocardiogramme (ECG)
- le rythme respiratoire
- le mouvement des jambes

Lors de cet examen on obtient un hypnogramme qui représente sous la forme d'un graphique les différentes phases veille-sommeil.

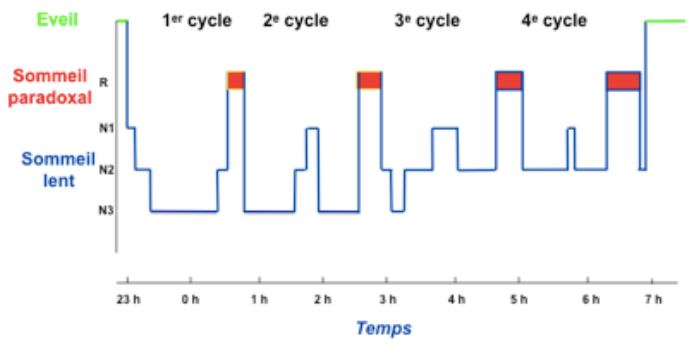


Figure 2 : Hypnogramme [8]

Suite à la PSG, les tracés obtenus permettent de définir les différents stades du sommeil.

Le schéma suivant illustre le passage de la phase d'éveil à la phase d'endormissement N1.

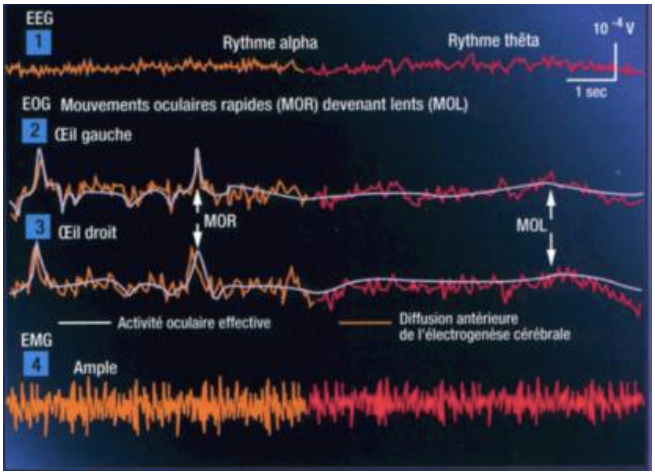


Figure 3 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase d'éveil et d'endormissement [9]

Sur l'EEG, la présence d'ondes alpha caractérise la phase d'éveil. Lors de l'entrée en phase N1 du sommeil lent, nous pouvons observer l'apparition d'ondes thêta.

En parallèle, nous observons sur l'EOG que les mouvements oculaires rapides de la phase d'éveil deviennent plus lents. Au cours de cette transition, entre la phase d'éveil et d'endormissement, les mouvements oculaires sont lents et les paupières s'alourdissent.

Les mouvements musculaires mesurés sur l'EMG sont amples en phase d'éveil et diminuent lors de la phase N1. Cette baisse de tonus musculaire se traduit entre autres par une bascule en avant de la nuque.

Au cours du sommeil lent léger correspondant au stade N2 du sommeil, nous pouvons distinguer de grandes ondes amples, appelées complexes K, ainsi que des *spindles* qui sont des ondes thêta surchargées en fuseaux de sommeil. Les mouvements oculaires sont absents et l'activité musculaire est faible.

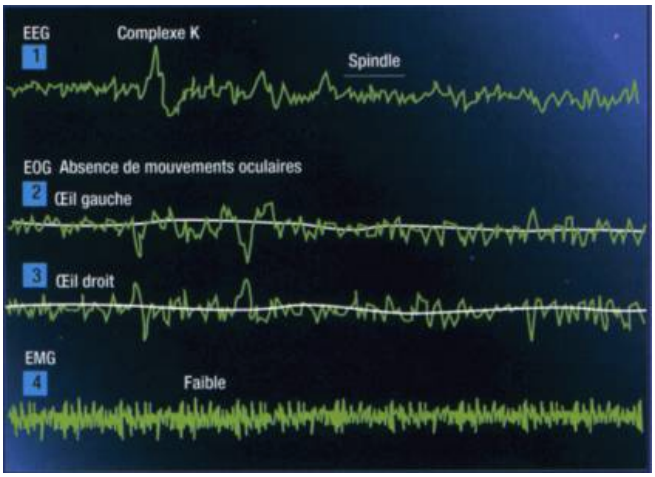


Figure 4 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil lent léger [10]

Lors de la phase N3 du sommeil, c'est-à-dire au cours du sommeil lent profond, nous constatons, sur le tracé d'EEG, l'apparition d'ondes delta de grandes amplitudes. Les mouvements oculaires sont toujours absents et l'activité musculaire est extrêmement faible.

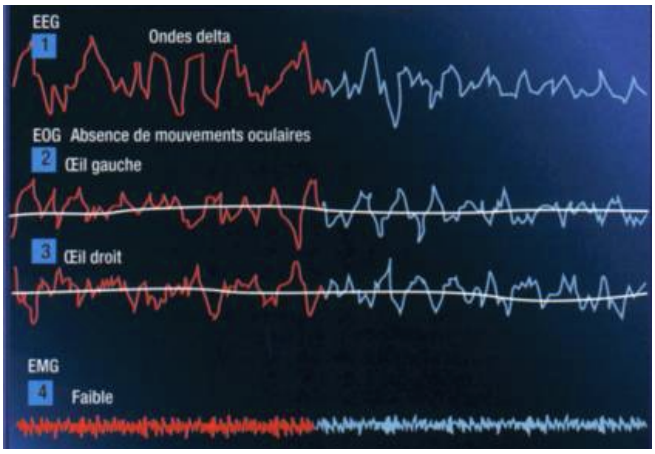


Figure 5 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil lent profond [11]

Enfin, au cours du sommeil paradoxal, l'EEG montre une activité électrique rapide de bas voltage avec des ondes en « dents de scie ». Sur l'EOG, on observe les mouvements oculaires rapides caractéristiques du sommeil paradoxal. Les mouvements musculaires sont abolis.

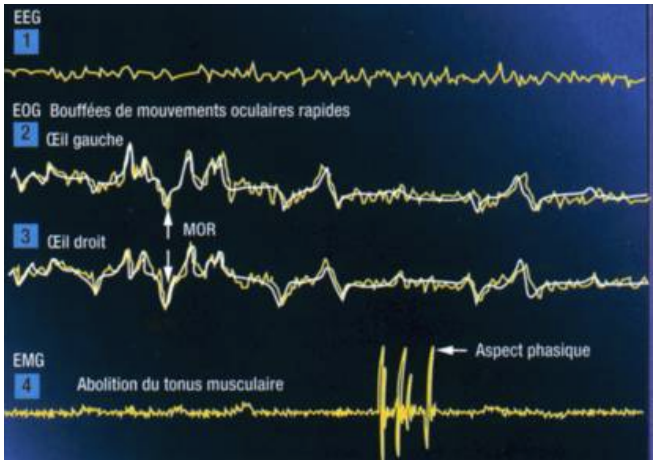


Figure 6 : Tracés EEG, EOG et EMG obtenus en phase de sommeil paradoxal [12]

	Eveil	**Sommeil lent**			**Sommeil paradoxal**
		Sommeil léger Stade N1	Sommeil léger Stade N2	Sommeil profond Stade N3	
EEG	Ondes alpha de faibles fréquences	Ondes lentes Thêta, ralentissement de la fréquence	Activité thêta surchargée de fuseaux de sommeil (*spindles*) et complexes K	Ondes lentes delta de grandes amplitudes	Activité EEG désynchronisée rapide
EMG Tonus musculaire	Activité tonique	Diminue	Diminue	Diminue	Atonie
EOG Mouvements oculaires	Présent	Absent	Absent	Absent	Mouvements oculaires rapides
Fréquence respiratoire	Stable	Souvent irrégulière	Ralentissement de la fréquence	Stable et régulière	Irrégulière
Fréquence cardiaque	Stable	Diminue régulière	Ralentissement de la fréquence	Stable et régulière	Irrégulière

Tableau 1 : Synthèse des différents paramètres mesurés en fonction des différentes phases éveil/ sommeil. [3] [5] [13]

L'actimétrie

L'actimétrie est un second examen qui peut être réalisé en complément de la PSG et/ou de l'agenda du sommeil. L'actimètre est un petit appareil, de la taille d'une montre, porté au poignet non dominant qui détecte les mouvements à l'aide de capteurs sensitifs. Il permet ainsi de définir les moments de veille et de sommeil. [6]

Figure 7 : Actimètre [14]

Les résultats sont enregistrés grâce à un microprocesseur. Généralement, les données sont récoltées sur une période de 8 à 15 jours. Elles sont interprétées en reliant l'enregistreur à un ordinateur et sont représentées sous forme d'un graphique.

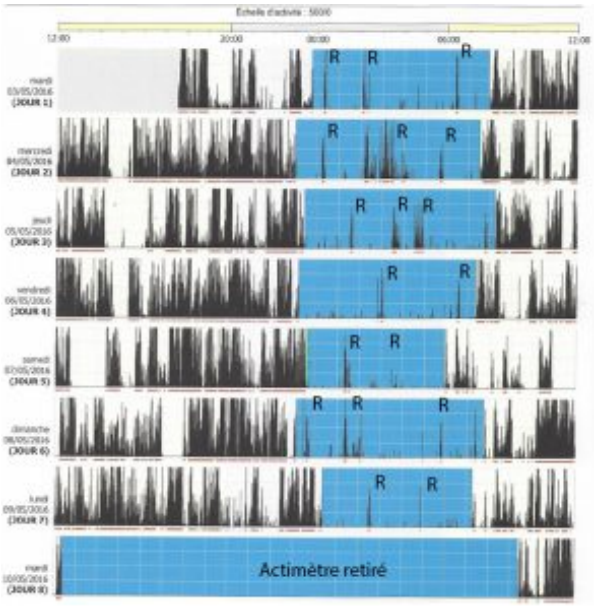


Figure 8 : Exemple d'actimétrie chez un patient souffrant d'insomnie [15]

L'agenda du sommeil

Il est réalisé par le patient sur une durée de 21 jours consécutifs. Il consiste à noter les heures de sommeil, les moments de somnolence dans la journée, les réveils nocturnes, la qualité du sommeil et du réveil ainsi que l'appréciation sur le bien être de la journée.

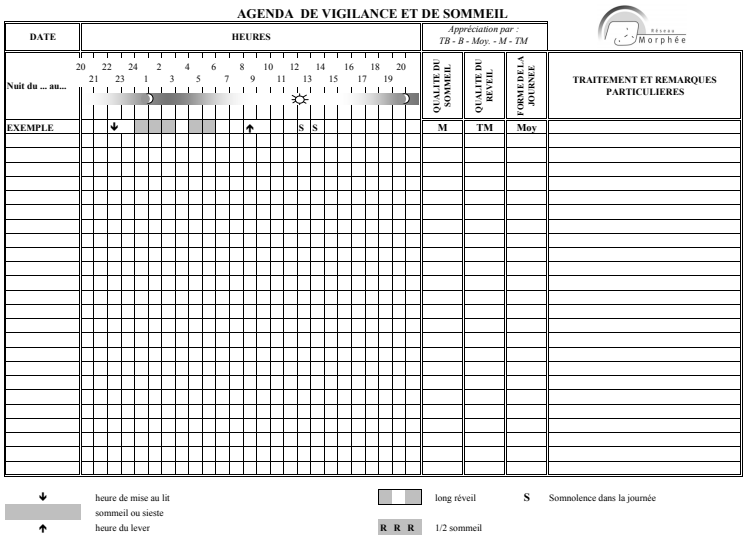


Figure 9 : Agenda du sommeil [15]

b. Exploration de la somnolence diurne

Test itératif de latence d'endormissement (TILE) [16]

Le TILE est un test de référence dans l'évaluation de la somnolence diurne, permettant de déterminer son degré de sévérité. Ce test consiste à réaliser 4 ou 5 enregistrements PSG, espacés de 2 heures, durant lequel on note le temps de latence que le patient va mettre à s'endormir.

Selon le temps de latence obtenu plusieurs interprétations en découlent :

- entre 10 et 15 minutes : somnolence légère
- entre 5 et 10 minutes : somnolence modérée
- moins de 5 minutes : somnolence sévère

Le TILE est un outil de diagnostic de la narcolepsie lorsque des endormissements en stade de sommeil paradoxal sont détectés. Il est largement utilisé dans le diagnostic de l'hypersomnie.

Test de maintien de l'éveil (TME) [16]

Le TME permet de mesurer la capacité à rester éveillé dans des conditions propices à l'endormissement, en position assise avec une lumière de faible intensité. Il est généralement réalisé toutes les 2 heures des sessions de 20 minutes. On considère comme anormal la personne qui a un temps de latence d'endormissement de moins de 11 minutes. D'après un arrêté ministériel du 18 décembre 2015, la reprise de la conduite automobile pour les professionnels de la route souffrant de somnolence est soumise aux résultats de ce test. [17]

Enregistrement PSG en continu [6]

L'enregistrement PSG en continu permet d'évaluer la somnolence durant des périodes de temps prolongées, à l'aide d'un appareil portable. Cependant cette technique n'est pas souvent utilisée en routine car elle est contraignante aussi bien pour le patient que pour le technicien.

Échelles subjectives de somnolence [7]

Les échelles subjectives fournissent des indications sur la perception par le patient de son degré de somnolence. Il est indispensable de compléter cette évaluation par des méthodes objectives afin de poser un diagnostic de somnolence diurne.
Il existe plusieurs échelles d'auto-évaluation de la somnolence.

L'échelle de somnolence de Epworth est l'échelle la plus utilisée [17]. Elle permet d'évaluer le degré de somnolence dans 8 situations de la vie courante (assis en train de lire, en train de regarder la télévision, ...). Le patient doit attribuer un chiffre de 0 (= ne somnolerait jamais) à 3 (= forte chance de s'endormir) pour chacune de ces situations. Un score supérieur à 10 est le signe d'une somnolence anormale.

Nom : ..... Prénom : .....

Date : .....

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
1 = faible chance de s'endormir
2 = chance moyenne de s'endormir
3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

TOTAL : ☐

Figure 10 : Echelle de somnolence d'Epworth [18]

Les échelles suivantes permettent d'évaluer la somnolence à différents instants donnés de la journée.

L'échelle de somnolence de Stanford qui comprend 8 items d'auto-évaluation sur le ressenti de vigueur (en pleine forme, nébuleux, endormi…) en fonction des différents moments de la journée. [16]

Echelle de somnolence de Stanford

Test effectué le : …./…./…… (jour/mois/année)

Codifiez votre état de vigilance dans les périodes de la matinée indiquées ci-dessous à l'aide du barème suivant :

DEGRES DE SOMNOLENCE	SCORE
Sensation d'être actif, vif, alerte ou pleinement éveillé	1
Fonctionne à haut niveau mais pas au maximum, capable de concentration	2
Eveillé mais détendu, attentif mais pas complètement alerte	3
Un peu fatigué, démotivé	4
Fatigué, perte d'intérêt, ralenti	5
Endormi, somnolent, luttant contre le sommeil, préfèrerait se coucher	6
Ne lutte plus contre le sommeil, endormissement proche, rêve	7
Endormi (si vous avez dormi à un quelconque moment de la période, cotez ✕)	✕

PERIODE	SCORE	COMMENTAIRES
7h00 – 8h00	__	
8h00 – 9h00	__	
9h00 – 10h00	__	
10h00 – 11h00	__	
11h00 – 12h00	__	

Figure 11 : Echelle de somnolence de Stanford [16]

L'échelle de Karolinska est basée sur 5 items de « très somnolent » à « très éveillé ». Le score varie de 1 à 9. Un score supérieur ou égal à 7 correspond à une somnolence diurne excessive. [16]

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE DU KAROLINSKA (KSS)

Nom : Âge :

Prénom : Date :

• Instructions :

Choisissez la proposition ci-dessous correspondant le mieux à votre état de somnolence. Les états intermédiaires sont notés mais non désignés verbalement.

Code		
☐	Très éveillé	1
		2
☐	Éveillé	3
		4
☐	Ni éveillé ni somnolent	5
		6
☐	Somnolent mais sans difficulté à demeurer éveillé	7
		8
☐	Très somnolent, lutant contre le sommeil	9

• *Score :*

Le score est la moyenne des scores obtenus lors de chaque passation de l'échelle

Figure 12 : Echelle de somnolence de Karolinska [16]

L'échelle visuelle d'analogie EVA permet une auto-évaluation de la somnolence de 0 « frais et dispo » à 10 « très somnolent ». [16]

E. Régulation du sommeil

Le sommeil est régulé selon 3 processus [3] :

- homéostatique
- circadien
- ultradien

Processus homéostatique

Cette régulation homéostatique correspond à l'accroissement du besoin de sommeil à mesure que l'état de veille se prolonge jusqu'à atteindre un certain seuil. Si le besoin en sommeil n'est pas satisfait, la régulation se traduira par une somnolence diurne. Au plus la dette de sommeil est importante au plus la quantité d'ondes lentes augmente. L'adénosine, neurotransmetteur produit lors de l'activité énergétique des cellules neuronales, semblerait être à l'origine de l'apparition des ondes lentes lorsque son accumulation atteint un certain seuil. [3]

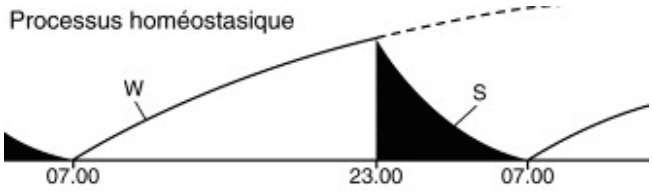


Figure 13 : Processus homéostatique [3]

W = wake, veille ; S = sommeil

Processus circadien [19]

Circadien vient du latin *« circa »* proche de et *« diem »* jour. Le processus circadien synchronise notre rythme biologique sur une période de 24h. Il correspond à notre horloge biologique interne qui est synchronisée principalement par l'alternance jour/nuit. D'autres facteurs interviennent dans cette rythmicité ; on notera les heures de repas, la vie sociale, le travail. [20]

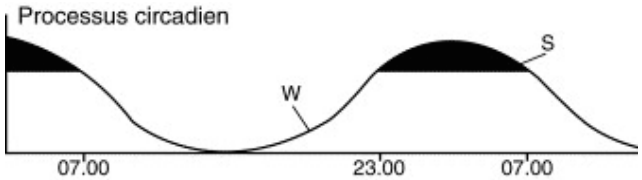


Figure 14 : Processus circadien [3]

W = wake, veille ; S = sommeil

Il existe également des variations individuelles, sans doute d'origine génétique, qui influencent l'horloge biologique en différenciant les personnes qui sont « du soir » des personnes qui sont plutôt « du matin ».

La souplesse de l'horloge biologique est diminuée avec l'âge. Un sujet plus âgé a plus de difficulté à s'adapter au changement d'horaires et ne récupère pas entièrement les heures de sommeil manquantes. [20]

Notre horloge biologique avec son rythme circadien se loge au niveau du noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus. Elle dirige, comme un chef d'orchestre, le rythme du sommeil et de la vigilance mais aussi de multiples fonctions physiologiques et biologiques.

Plusieurs facteurs extérieurs interviennent dans cette synchronisation comme la température extérieure, l'activité physique … mais le facteur principal est la lumière.

La lumière qui est captée, par les cellules ganglionnaires à mélanopsine au niveau de la rétine, envoie des signaux dans le noyau supra-chiasmatique. Ce noyau supra-chiasmatique a un rôle majeur dans cette activité rythmique puisqu'il possède 2 sortes de neurones : les neurones « *light-on* » et les « *light-off* ». Les neurones nommés « *light-on* » sont actifs dès la perception de la lumière tandis que les « *light-off* » s'activent avec l'obscurité. C'est ainsi que sont sécrétées deux hormones, une à action éveillante, l'arginine vasopressine, et une autre à action hypnogène, le vaso-intestinal peptide. [3]

Il apparait donc nécessaire de s'exposer à la lumière le jour ainsi qu'à l'obscurité le soir afin de bien synchroniser notre horloge interne. La luminosité doit être d'une intensité assez forte, correspondant à la lumière du jour, variant de 2000 à 100 000 Lux, ce qui est largement supérieur à la luminosité obtenue dans un appartement dont l'intensité dépasse rarement 250 Lux. [21] Une exposition à la lumière entre 17h et 5h retarde l'horloge interne alors qu'une exposition précoce entre 5h et 17h l'avance. [19]

Cette alternance d'exposition impacte également de manière très importante la production d'une hormone responsable du rythme circadien, de l'alternance veille sommeil et de la fluctuation de la température : la mélatonine. [22]

La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, est une hormone lipophile directement libérée dans le sang. Sa synthèse dérive de la sérotonine, hormone obtenue à partir d'un acide aminé : le tryptophane. [22]

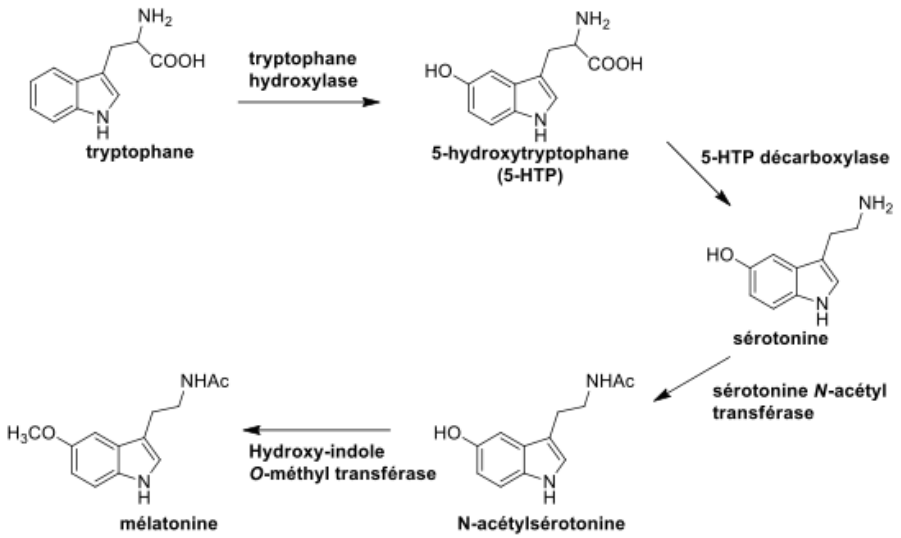


Figure 15 : Synthèse de la mélatonine [23]

Dans le cerveau, le tryptophane subit 2 réactions enzymatiques : une hydroxylation et une décarboxylation pour conduire à la sérotonine. Ensuite, la sérotonine subit 2 étapes de transformation au niveau de la glande pinéale (une acétylation puis méthylation), formant ainsi la mélatonine.

La mélatonine est une hormone chronobiotique, c'est-à-dire qu'elle permet de resynchroniser notre horloge biologique. Elle est sécrétée en fin de journée pour atteindre son pic maximal vers 3 heures du matin puis diminue afin d'être quasi nulle au matin. [22]

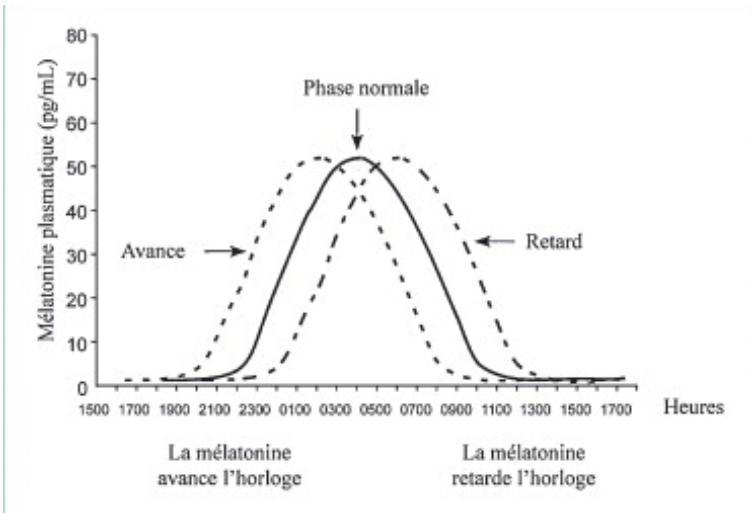


Figure 16 : Sécrétion de la mélatonine et son impact sur son propre rythme circadien suivant l'heure d'administration [24]

La lumière, même de faible intensité comme celle des LED et des écrans, perçue par la rétine perturbe la sécrétion de mélatonine. La mélatonine est une hormone de l'obscurité indiquant à l'organisme la durée du jour et de la nuit.

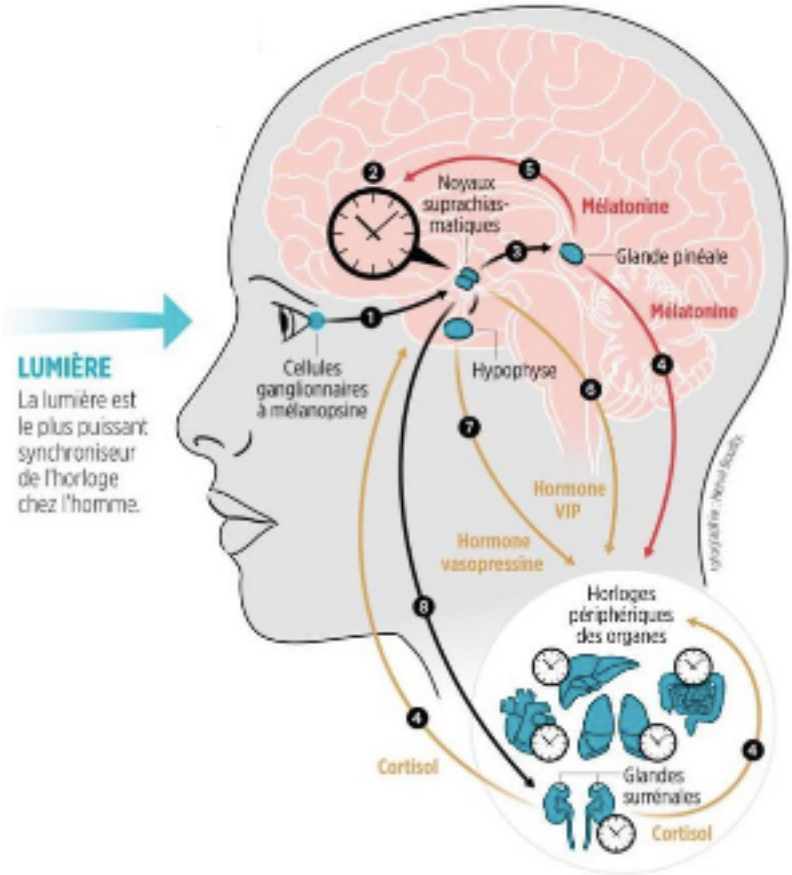


Figure 17 : Impact de la lumière sur le rythme circadien et la sécrétion d'hormones [25]

La variation de la température corporelle est un autre facteur synchronisant notre rythme circadien. La température corporelle est à son minimum thermique vers 4 heures du matin et à son maximum thermique vers 18 heures. La plupart des individus s'endorment sur la pente descendante de la température quelques heures après le maximum thermique et se réveillent sur la pente ascendante. [3]

Ces rythmes circadiens vont impacter davantage le sommeil paradoxal qui devient plus important en deuxième partie de la nuit tandis que le sommeil lent est influencé par l'homéostasie des états de veille et de sommeil. [3]

Processus ultradien

Ultradien vient du latin « ultra » signifiant « au-delà » et « dies » « jour ». Ce sont des rythmes de moins de 24 heures qui se présentent à une fréquence supérieure au rythme circadien. Le processus ultradien rythme l'alternance entre sommeil lent et sommeil paradoxal. [3]

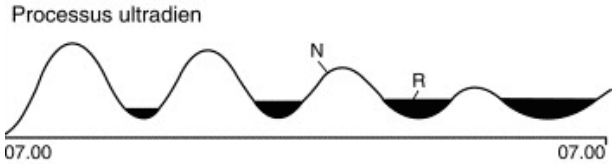


Figure 18 : Processus ultradien [3]

N = NREM, sommeil lent ; R = REM, sommeil paradoxal

F. Le rôle du sommeil

Nous consacrons un tiers de notre vie à dormir. Loin d'être une perte de temps, le sommeil est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme et prépare à l'état de veille qui suivra. En effet, la récupération de la fatigue physique, psychologique et intellectuelle accumulées lors de notre état de veille se fait durant le sommeil.

De la fin du XIXe siècle à nos jours, les différentes recherches et études sur le sommeil ont permis de montrer son impact sur différentes fonctions de notre organisme :

- le développement et la maturation cérébrale
- l'apprentissage et le maintient des fonctions cognitives
- la croissance, sécrétions hormonales
- la gestion des émotions
- les fonctions métaboliques, le maintien de la température corporelle
- le développement immunitaire
- l'accroissement de l'état de vigilance [26]

a. Maturation cérébrale et mémorisation

Le sommeil, et notamment le sommeil paradoxal, a une influence sur la mémoire procédurale. Il permet l'acquisition d'automatisme, de savoir-faire, d'améliorer la dextérité et la rapidité dans la réalisation de certaines tâches. La sieste joue également un rôle dans la consolidation de l'apprentissage des tâches procédurales. [27]

Quant au sommeil à ondes lentes, il faciliterait la mémoire déclarative. La mémoire déclarative, également nommée mémoire explicite, permet le stockage et la récupération des informations que l'on peut faire émerger consciemment et exprimer par le langage. [27]

L'apprentissage se fait pendant la veille, mais c'est durant le sommeil que les informations vont être triées, classées et mémorisées de façon pérenne. Un déficit de la quantité ou de la qualité du sommeil peut être défavorable dans l'acquisition de nouveaux savoirs.
C'est d'ailleurs ce qui explique pourquoi le nouveau-né dort deux fois plus que l'adulte ; d'où l'importance d'une bonne qualité de sommeil chez les jeunes enfants qui sont en perpétuel apprentissage.

b. Stimulation hormonale

Dans l'étude du sommeil, la principale hormone à laquelle on pense est la mélatonine. En effet, cette hormone est sécrétée à la tombée du jour, par la glande pinéale, et atteint son pic vers 3 heures du matin. La mélatonine permet la synchronisation de notre horloge biologique interne et donc du rythme circadien. Sa sécrétion diminue avec l'âge.

Mais le sommeil a aussi un impact sur la production d'autres hormones.

La sécrétion de ghréline, leptine, cortisol et insuline est modifiée lors d'un manque de sommeil pouvant occasionner une prise de poids. Cette influence sur le métabolisme peut conduire à la survenue de pathologies telles que le diabète ou des maladies cardiovasculaires.
La ghréline possède un effet orexigène et est ainsi produite en excès lors d'un sommeil perturbé. Ce phénomène pousse inconsciemment l'individu à manger davantage et notamment

les aliments les plus caloriques. Quant à la sécrétion de leptine, hormone anorexigène, elle diminue.
Chez une personne en manque de sommeil, on observe également une augmentation de la sécrétion de cortisol. Celui-ci majore l'appétit et favorise en parallèle la résistance à l'insuline. En réponse à cette résistance, le pancréas va sécréter plus d'insuline et donc augmenter le stockage de lipide. [28]
De plus, la somnolence diurne associée va entrainer pendant la phase d'éveil une baisse de la dépense énergétique.

L'hormone de croissance, somatotropine, connaît un pic de sécrétion durant le sommeil, en particulier le sommeil lent profond. Cette hormone est impliquée dans le développement et la croissance de l'enfant et l'adolescent mais également dans la régénération tissulaire et cellulaire chez l'adulte.

c. Stimulation immunitaire

Dans la littérature on retrouve une corrélation entre manque de sommeil et immunité.

Selon l'INSERM « Dormir moins de 6 heures par nuit multiplie par 4 le risque de tomber malade après une exposition à des virus ».[2] Une étude publiée en 2015, réalisée sur 164 personnes de 18 à 55 ans, démontre que le risque de développer un rhume est majoré chez les personnes dormant moins de 6 heures par nuit. [29]

Des études ont montré des variations qualitatives et quantitatives de leucocytes lors de la privation de sommeil. Les lymphocytes natural-killer (NK) diminuent après une nuit de privation de sommeil mais augmentent ensuite après la deuxième nuit. La privation de sommeil semble augmenter la production de cytokines impliquées dans l'inflammation : facteur de nécrose tumorale (TNF) et interleukine-1 (Il 1). [30] [31]

Une méta-analyse publiée en 2015 portant sur 72 études, démontre que les troubles du sommeil sont corrélés à des niveaux plus élevés de la protéine C-réactive (CRP). [32]

Les publications scientifiques semblent montrer une augmentation des marqueurs de l'inflammation lors d'une privation de sommeil qui se rétablit lorsqu'on traite l'insomnie. Néanmoins, elles ne permettent pas d'établir un lien entre les troubles du sommeil, l'élévation des marqueurs de l'inflammation et les maladies à composantes inflammatoires (cardiovasculaires, cancers…). Cependant, la communauté scientifique considère que les troubles du sommeil sont un facteur de risque à prendre en compte pour l'inflammation ; celle-ci étant modulable par des traitements ciblant le sommeil. [31]

d. Gestion des émotions

Les signes de dérégulation émotionnelle sont très souvent en lien avec les troubles du sommeil. Le contrôle émotionnel est diminué après une privation de sommeil et va se traduire sous forme d'irritabilité, de comportement inapproprié, d'humeur instable. [33]

e. Conséquence d'une altération du sommeil sur l'organisme

Une diminution du temps de sommeil ou une altération de sa qualité peut augmenter le risque de survenue de certaines pathologies, comme le surpoids ou l'obésité, liées aux répercussions sur la régulation de la glycémie, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, les cancers, et les prédispositions aux infections.

Des incidences sur le plan psychosocial peuvent être observées. La personne est plus irritable, stressée avec des variations d'humeur et peut même présenter un état dépressif. L'apprentissage et la mémorisation se révèlent de moins bonne qualité en relation avec les troubles de l'attention et à la somnolence diurne. Cette difficulté de vigilance à l'état de veille peut également être à l'origine d'accidents.

Sur le plan physiologique, un sommeil réduit et/ou de mauvaise qualité influencera le maintien de la température corporelle, l'élimination des toxines, la reconstitution des stocks énergétiques des cellules musculaires et nerveuses et les sécrétions hormonales. [2] [34]

II. Les troubles du sommeil

A. Définition

On entend par troubles du sommeil des perturbations à la fois quantitative et/ ou qualitative du sommeil.
Ils sont classés en 3 types :

- l'insomnie : insuffisance de sommeil
- l'hypersomnie : excès de sommeil
- parasomnie : comportement anormal durant le sommeil [13]

B. Epidémiologie

Selon la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil, près d'un tiers des français se plaignent de troubles de sommeil. Dans la population générale, 20 à 41,7% des personnes souffrent d'insuffisance de sommeil. [35] Ces troubles augmentent avec l'âge. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de déplorer des difficultés d'endormissement ou de réveils nocturnes.
L'insomnie chronique touche 16% de la population française. En 2010, le baromètre Santé de l'INPES, en France, nous précise que l'insomnie chronique concerne 20% de la population féminine et seulement 12% de la population masculine.

L'apnée du sommeil affecte 5% de la population française et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est présent chez 8% de la population. [2]

Selon l'Inserm, 45% des adultes âgés de 25 à 45 ans estiment dormir moins que ce dont ils ont besoin. L'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INVS) révèle que 40% des personnes de plus de 75 ans se plaignent de leur sommeil et 30% des plus de 65 ans sont affectés par la somnolence diurne. [36]

L'excès de sommeil est plus rare avec une prévalence de 2,8 à 9,5%. [35]

Les parasomnies constituent un ensemble de manifestations cliniques hétérogènes (au niveau moteur, verbal ou sensoriel). Certaines relèvent du domaine de la pathologie.

Cependant la plupart surviennent de façon épisodique dans plus de 50% de la population générale, c'est leur récurrence qui devient problématique [5]. On distingue :

- les parasomnies du sommeil lent profond (somnambulisme, terreurs nocturnes, éveils confusionnels) qui touchent essentiellement les enfants dont la prévalence est de 4 à 17% et seulement 2 à 4% chez l'adulte [37]
- les parasomnies liées au sommeil paradoxal (trouble du comportement, cauchemars) : les troubles du comportement en sommeil paradoxal touchent 0,5 à 1,5% de la population, principalement chez les plus 50 ans avec une prédominance masculine ; les cauchemars surviennent de manière occasionnelle chez 85% de la population [1]
- autres parasomnies telles que l'énurésie nocturne dont la prévalence est de 15 à 20% des enfants de 5 ans. A l'âge adulte l'énurésie nocturne est rare et peut survenir chez la population âgée avec une prédominance féminine. [1]

C. Classification des troubles du sommeil

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (ISCD-3), les troubles du sommeil sont répertoriés en 7 sections [38]:

- Insomnie
  - Insomnie à court terme
  - Insomnie chronique

- Troubles respiratoires liés au sommeil
  - Syndrome d'apnée obstructif du sommeil
  - Syndrome d'apnée centrale du sommeil
  - Trouble d'hypoventilation
  - Trouble d'hypoxémie liée au sommeil

- Troubles centraux de l'hypersomnolence
  - Narcolepsie
  - Hypersomnie récurrente (ou syndrome de Kleine-Levin)
  - Hypersomnie idiopathique
  - Hypersomnie due à un trouble médical ou psychiatrique

Hypersomnie due à un médicament ou une substance

Syndrome de sommeil insuffisant

- Troubles du rythme circadien veille-sommeil

  Syndrome de retard de phase

  Syndrome d'avance de phase

  Décalage horaire

  Trouble du rythme lié au travail posté

- Parasomnie

  Parasomnie du sommeil lent profond (somnambulisme, terreur nocturne, éveils confusionnels, trouble de l'alimentation)

  Parasomnie du sommeil paradoxal (cauchemar, trouble du comportement en sommeil paradoxal, paralysie du sommeil)

  Autres parasomnies (énurésie, hallucination, syndrome de la tête qui explose, parasomnies dues à un trouble médical ou un médicament…)

- Troubles du mouvement liés au sommeil

  Syndrome des jambes sans repos

  Troubles périodiques des mouvements des membres

  Bruxisme

  Trouble du mouvement lié à une affection médicale ou un médicament

  …

- Autres troubles du sommeil

Dans ce travail nous développerons uniquement les troubles du sommeil liés à l'insomnie. En effet, l'insomnie constitue la plainte la plus fréquente que nous rencontrons à l'officine et les traitements disponibles pour traiter l'insomnie sont à l'origine de dépendance et de mésusage. Le pharmacien a un rôle prépondérant dans l'encadrement de ces prescriptions.

D. L'insomnie

L'insomnie représente la plainte la plus fréquente des troubles du sommeil.
C'est une perception subjective d'avoir insuffisamment dormi, d'un sommeil non-récupérateur, ayant des répercussions sur les activités de la journée qui suit.

L'insomnie se traduit par :

- des difficultés lors de l'endormissement
- et/ ou un ou plusieurs réveils nocturnes
- et/ ou un réveil précoce

Les répercussions en journée se manifestent par des troubles de l'humeur, une irritabilité, une somnolence diurne, des difficultés à se concentrer, un risque accru d'accident au travail et sur la route. Elles ont une incidence sur la vie sociale et peuvent être à l'origine d'un absentéisme au travail. [1,5]

Une insomnie inférieure à 3 mois est qualifiée d'occasionnelle ou transitoire (insomnie à court terme). Elle est induite par une situation temporaire telle que des facteurs environnementaux (bruit, climat …), une mauvaise hygiène de sommeil, une affection physique, une douleur aigue ou une situation psychologique stressante (un deuil, chômage, perturbation familiale, contrariété …). Si la situation se pérennise, ce type d'insomnie peut devenir chronique. [5]

L'insomnie s'avère chronique lorsque les troubles perdurent depuis plus de 3 mois à raison d'au moins 3 fois par semaine.

En fonction de son association ou pas à d'autres troubles, on distingue l'insomnie primaire de l'insomnie secondaire. [5,39,40]

a. Insomnie primaire

Ce type d'insomnie est plutôt rare et le diagnostic se fait par élimination. En effet, aucune cause médicale, psychologique ou environnementale ne la justifie. Elle est aussi appelée

insomnie idiopathique. Chez le sujet âgé, il faut prendre en considération les modifications physiologiques du cycle du sommeil.

b. Insomnie secondaire

Elle est secondaire à différentes étiologies qui peuvent être de nature environnementale, psychologique, pathologique, ou iatrogène.

Insomnie liée à l'environnement et une mauvaise hygiène de sommeil

Le bruit, une température inappropriée, la qualité de la literie, le changement de lieu de vie sont autant de facteurs environnementaux pouvant avoir une influence sur la qualité du sommeil. L'absence d'activité physique ou une activité trop intense le soir, la prise d'excitant, l'exposition aux écrans, un diner trop copieux ont des répercussions sur l'endormissement et la qualité du sommeil. Afin de remédier à certains de ces facteurs, il est primordial de disposer d'une information précise sur les mesures hygiéno-diététiques à mettre en place.

Insomnie liée à une cause psychologique ou une maladie psychiatrique

Plus de la moitié des insomnies seraient dues au stress, à un état anxieux ou même dépressif. Les soucis du quotidien, le stress, un traumatisme… constituent des éléments perturbateurs à l'origine de ruminations mentales et/ou de réticences à aller se coucher. Parmi les pathologies psychiatriques qui affectent l'architecture de sommeil, nous pouvons citer la schizophrénie, la bipolarité, les troubles anxieux généralisés …

Insomnie liée à une cause organique

L'insomnie peut être secondaire à une pathologie. Des pathologies congestives cardiaques (angor) et pulmonaires (broncho pneumopathie chronique obstructive, l'asthme), la toux, le reflux-gastro-œsophagien (RGO) peuvent interférer sur le sommeil. La douleur que l'on retrouve dans les maladies chroniques musculo-squelettiques, les cancers, l'arthrose et d'autres pathologies, représente un facteur altérant la durée ainsi que la qualité du sommeil. La nycturie qui peut être favorisée par un adénome de la prostate va occasionner de nombreux réveils responsables d'un mauvais sommeil. Le Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil (SAOS) et le Syndrome des Jambes Sans Repos (SJSR) pouvant générer des mouvements périodiques sont deux étiologies de l'insomnie et du sommeil non réparateur. Ces syndromes seront développés au cours de cette thèse.

Insomnie liée à une cause iatrogène

L'insomnie peut être induite par des médicaments ayant un effet stimulant tels que les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes, la théophylline, certains antidépresseurs…
Elle peut être aussi la conséquence d'un effet rebond suite à l'arrêt brutal des benzodiazépines, la réduction de doses de tranquillisants ou lors de l'installation d'un phénomène de tolérance. L'effet rebond résulte de l'apparition ou de la réapparition de symptômes, régulés pendant le traitement, qui peuvent réapparaitre lors de l'arrêt ou d'une diminution de dose, avec parfois même une intensité supérieure. [41]
D'où la nécessité pour le pharmacien d'officine, devant une plainte liée au sommeil, de s'intéresser aux traitements du patient et à leurs éventuelles modifications récentes.

c. Diagnostic d'insomnie

Lorsque l'insomnie a des conséquences sur les activités journalières et/ ou persiste dans le temps, il est important de consulter et d'en parler avec son médecin.
Ce dernier, pour orienter le diagnostic, commence alors par une anamnèse afin d'identifier la nature de la plainte du patient et la durée de ce ressenti. Il est nécessaire de connaitre son mode de vie et les changements positifs ou négatifs qui ont pu intervenir (mariage, deuil, séparation, retraite…).

Un agenda du sommeil peut alors être mis en place au moins pendant 1 semaine avant l'initiation d'un traitement. Le patient va y consigner ses heures de lever, de coucher, les réveils nocturnes, son ressenti sur la qualité de sa nuit ainsi que les périodes de somnolence.
Le médecin a également la possibilité de s'appuyer sur les questionnaires d'évaluation subjective de la somnolence diurne (test de somnolence d'Epworth, de Stanford …).

L'orientation vers un centre du sommeil et la PSG est nécessaire en cas de suspicion de SAOS ou de SJSR et lorsqu'il n'y a aucune amélioration après une prise en charge, et notamment en cas d'insomnie chronique. [1,5]

d. Focus sur deux causes importantes d'insomnie secondaire : SAHOS et SJSR

Il est important devant une plainte d'insomnie d'éliminer toute cause organique afin de garantir une bonne prise en charge du patient et améliorer sa qualité de vie. Nous détaillerons dans cette partie 2 pathologies, souvent ignorées par le patient, survenant au cours du sommeil, et auxquelles le médecin doit penser : le SAHOS, qui représente la cause la plus fréquente de somnolence diurne d'origine organique, et le SJSR qui peut également s'avérer une étiologie organique d'insomnie parfois sévère. Dans le cadre de cette thèse ciblant la personne âgée, il est d'autant plus important de citer ces pathologies car la prévalence augmente avec l'âge.

Le Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil SAHOS

Définitions [1]

Il faut distinguer l'apnée obstructive de l'hypopnée.

Selon les critères de *l'American Academy of Sleep Medicine*, l'apnée obstructive consiste en une obstruction des voies aériennes supérieures de plus de 90% du flux respiratoire pendant au moins 10 secondes entrainant des asphyxies répétées à la persistance des efforts respiratoires.

Tandis que l'on parle hypopnée obstructive lorsque le débit du flux respiratoire est réduit d'au moins 50% ou 30% avec une désaturation en oxygène de plus de 3% et/ou d'un micro-réveil.

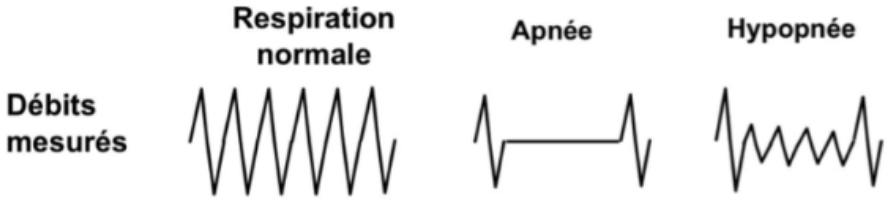


Figure 19 : Débit d'air mesuré en respiration normale, apnée et hypopnée [42]

On parle d'apnée du sommeil lorsque les apnées-hypopnées sont au moins au nombre de 5 par heure durant le sommeil. [1]

Selon *l'American Academy of Sleep Medicine* : [1]

Nombre d'apnées - hypopnées	Syndrome d'apnée du sommeil
5 à 15	léger
15 à 30	modéré
+ de 30	sévère

Les patients présentant un nombre d'apnées-hypopnées par heure supérieur à 20 ont une surmortalité de 13 % à 5 ans, tandis que la surmortalité est estimée de 4% à 5 ans pour les patients avec un indice d'apnée-hypopnée inférieur à 20. [43]

Le SAHOS est lié à un affaissement des voies aériennes et notamment du pharynx.

On distingue :

- l'apnée obstructive : l'effort respiratoire par les poumons est maintenu
- l'apnée centrale : consiste en une anomalie du système nerveux central (SNC) qui omet d'envoyer le signal aux muscles respiratoires de se contracter
- l'apnée mixte : associe les 2 types d'apnées précédentes débutant généralement par une apnée centrale à laquelle succède une apnée obstructive [42] [44]

Etiologie [42,45]

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue des troubles.

- *Facteurs morphologiques :*
    - les visages minces et étroits possédant un conduit respiratoire plus rétrécis
    - un rétrognathisme (menton en retrait) provoquant une poussée de la langue en arrière entrainant une fermeture du pharynx
    - grosses amygdales, grosses végétations, grosse langue
- *Facteurs génétiques :* les individus ayant dans leur entourage familial proche des personnes avec un SAHOS sont plus susceptibles d'être sujets à cette pathologie
- *Age :* la perte de souplesse des voies aériennes respiratoires engendre une tendance à l'effondrement du pharynx. Ce syndrome touche 5% de la population générale et 10% des plus de 65 ans. [1]

- *Sexe :* il y a une prédominance pour les hommes (4% des hommes seraient sujet à un SAHOS contre 2% chez les femmes). La prévalence féminine des femmes ménopausées augmente et se rapproche de celle des hommes. [1]
- *Surpoids, obésité :* un tour de cou > 43cm chez les hommes et > 40 cm chez les femmes associé aux dépôts graisseux le long du pharynx favorisent le rétrécissement des voies aériennes supérieures.

L'alcool, le tabac, la prise de certains médicaments, le repos en position dorsale sont autant de facteurs aggravants la survenue du SAHOS.

Symptômes [1]

On va différencier les symptômes nocturnes des symptômes diurnes.
Dans les symptômes nocturnes, évocateurs d'un SAHOS on retrouve :

- Le ronflement : lié aux vibrations de l'air lors de son passage dans les voies aériennes supérieures rétrécies
- Les sensations d'étouffement, de suffocation
- Un sommeil non réparateur
- La nycturie

Lors des apnées, le dormeur subit des micro-réveils liés à l'activation du système neurologique reflexe afin de réintroduire le passage de l'air, en contractant les muscles du système respiratoire permettant l'ouverture de la trachée. Le patient n'a pas conscience de ces micro-réveils mais ils auront une incidence sur l'état physique et cognitif durant sa journée. [46]

La fatigue chronique inexpliquée, symptôme diurne, constitue le premier motif de consultation. Cette fatigue entraine des difficultés de concentration et de mémorisation, une irritabilité et peut avoir des répercussions sur la vie sociale et professionnelle. Les situations monotones où le sujet n'est plus stimulé vont être propices à un endormissement involontaire, augmentant les risques d'accidents domestiques, de travail ou de la route [46]. La somnolence est responsable de 10% des accidents mortels sur la route. [1]

D'autres signes peuvent être évoqués sans qu'ils soient retenus pour le diagnostic. Il s'agit de céphalées matinales, une baisse de la libido et une augmentation de la prise alimentaire. [1]

Conséquences

Le SAHOS augmente le risque de survenue de maladies cardiovasculaires.
Les conséquences retrouvées sont :

- l'hypertension artérielle
- l'insuffisance coronarienne
- les troubles du rythme
- l'athérosclérose
- le syndrome métabolique
- le diabète de type 2

Ces complications peuvent conduire à des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) pouvant être à l'origine de décès prématurés. [46]

On retrouve un SAHOS chez :

- 60% des patients aux antécédents d'AVC
- 50% des patients présentant une fibrillation auriculaire
- 40 à 50 % des patients hypertendus
- 36 % des patients insuffisants cardiaques
- 30 % des patients avec une coronaropathie [47]

Parmi les patients présentant un diabète de type 2, 30 à 50% auraient un SAHOS. [1]

En effet, lors des apnées, le cœur est contraint de fournir un travail plus important pour apporter l'oxygène au cerveau et se fatigue donc davantage. Les micro-réveils sollicitent également l'activité cardiaque car l'obstruction des voies respiratoires nécessite un effort plus intense et modifie ainsi la pression intra thoracique.

Ces miro-réveils sont responsables aussi des modifications métaboliques et cardiaques. En effet, la libération d'hormones telles que le cortisol ou l'adrénaline va être impliquée dans le

contrôle des différentes fonctions « inconscientes » de l'organisme sollicitées par le système nerveux sympathique. Ce dernier se déclenche lors des hypoxies.

L'augmentation du stress oxydatif et des facteurs d'inflammation résultants de l'apnée du sommeil sont néfastes pour les cellules et associés aux maladies cardiovasculaires. [46]

Diagnostic [1,5]

Le diagnostic du SAHOS repose en premier lieu sur l'anamnèse du patient. Le conjoint ou les proches peuvent être utiles afin de détecter certains signes évocateurs de l'apnée du sommeil notamment les ronflements et les arrêts respiratoires. Le médecin va recueillir les plaintes du patient et rechercher s'il présente des facteurs prédisposants et/ou aggravants (comme l'obésité, l'hérédité…). Il peut également s'appuyer sur des questionnaires d'évaluation de la somnolence diurne tels que le questionnaire d'Epworth.
Si le patient présente une somnolence diurne inexpliquée ou 2 des symptômes diurnes ou nocturnes (somnolence, difficulté de concentration, ronflement, nycturie, sensation d'étouffement, sommeil non réparateur) le médecin investiguera dans la recherche d'un SAHOS.

Différents outils sont à sa disposition. Certains peuvent être utilisés au domicile du patient comme l'agenda du sommeil, l'actimétrie, l'oxymétrie, la polygraphie ventilatoire.
D'autres tests s'effectuent dans un centre du sommeil :

- PSG : sur l'hypnogramme apparaitront de nombreux micro-réveils après chaque apnée, ainsi qu'un déficit en sommeil profond et paradoxal
- capnométrie
- TILE
- TME

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) : maladie de Willis-Ekbom

Définition

Le SJSR est un trouble neurologique, chronique, qui se manifeste par des sensations désagréables dans les jambes caractérisées par un besoin irrépressible de les bouger, principalement la nuit et lorsqu'elles sont au repos.

Symptômes [1]

Ces sensations désagréables sont appelées également des « impatiences » et peuvent se manifester par :

- des fourmillements
- des picotements
- des tiraillements
- des démangeaisons
- des sensations de décharges électriques
- sensation de brûlure
- des douleurs dans des formes plus prononcées

Ces impatiences sont soulagées par le mouvement, la marche ainsi que lors d'activités cérébrales soutenues.

Le SJSR est souvent associé à des mouvements périodiques des membres. En effet, 80% des personnes avec un SJSR présentent des secousses musculaires involontaires répétitives des jambes ou des extrémités durant le sommeil et la veille.

Le SJSR et les mouvements périodiques des membres entrainent des répercussions sur la qualité du sommeil. Les patients subissent des micro-réveils et sont parfois amenés à se lever la nuit et marcher pour soulager ces sensations désagréables. Le sommeil ainsi fragmenté et désorganisé, peut être à l'origine d'une somnolence diurne. Ce désagrément lié aux impatiences impacte également dans la vie socioprofessionnelle lors de situations où les jambes restent immobiles. Ce syndrome peut devenir contraignant et invalidant dans la vie quotidienne de la personne.

L'apparition de ces symptômes survient généralement entre 27 et 35 ans et la prévalence augmente avec l'âge. Les mouvements périodiques des membres affectent 30% des sujets âgés de plus de 65 ans contre 5% chez les moins de 50 ans. [1]

Etiologie [5,48]

Ce syndrome peut être idiopathique (terrain familial) ou secondaire. Dans les formes secondaires il est favorisé par :

- Une carence martiale
- Un manque de dopamine
- la grossesse
- le diabète
- l'insuffisance rénale
- maladie neurodégénérative et neurologique (maladie de parkinson, sclérose latérale amyotrophique …)
- la prise de certains médicaments (neuroleptique, antidépresseur …) ou de certaines substances (alcool, tabac, café …).

Diagnostic [5]

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire et la clinique du patient. Il est nécessaire de connaître les circonstances de survenue des symptômes, l'existence d'un terrain familial. Cette anamnèse est complétée par des examens neurologiques et biologiques.
La PSG avec enregistrement vidéo permet de confirmer et d'objectiver les mouvements périodiques des jambes et les perturbations du sommeil.

III. La personne âgée

De nos jours la population est de plus en plus vieillissante. Les progrès de la médecine et l'amélioration des conditions de vie ont permis un allongement de l'espérance de vie. En 2019, selon l'INSEE, l'espérance de vie pour les femmes était de 85,6 ans et de 79,7 ans pour les hommes [49]. Durant ces 60 dernières années, la population a gagné 13 ans. D'autre part, on retrouve également chez les plus de 65 ans les effets du baby-boom des années 50.
Selon l'INSEE, au 1er janvier 2020, 20,5% de la population française est âgée d'au moins 65 ans. [50]
Selon l'OMS, la population mondiale des plus de 60 ans atteindra 2 milliards de personnes en 2050. [51]
Nous allons aborder dans ce chapitre les principales modifications physiologiques de la personne âgée qui vont avoir un impact sur le sommeil et sur la prise en charge médicamenteuse.

A. Physiologie du vieillissement

Le vieillissement est un processus continu dans lequel l'organisme subit des transformations et des dégénérescences cellulaires entrainant des modifications sur le plan biologique, physiologique, physique et psychique. C'est un processus lent et progressif résultant de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et environnementaux auxquels l'organisme est exposé au cours de sa vie. Le vieillissement est à distinguer des manifestations pathologiques. [52]

Il existe 3 types de vieillissements :

- processus « réussi » : sans pathologie, peu de risque de développer une pathologie et grande autonomie
- processus « normal » : sans pathologie mais risque de développer une pathologie
- processus « pathologique » : nombreux facteurs de risque, pathologies, et/ou des incapacités installées

Les effets du vieillissement sont différents d'une personne à l'autre. Il convient de distinguer l'âge réel de l'âge physiologique de l'individu. Concernant l'âge physiologique, en médecine

par exemple, on évalue l'état des différentes grandes fonctions (cœur, rein, poumon, fonction cognitive…). Ces données physiologiques sont un indicateur dans le choix de prise en charge de certaines pathologies ou interventions.

B. Définition d'une personne âgée

La définition est assez complexe et l'âge n'est qu'un indicateur partiel. L'OMS définit la personne âgée à partir de 60 ans. L'INSEE, l'ANSES ainsi que les principales publications scientifiques retrouvées dans la base de données Pubmed s'accordent à définir la personne âgée à partir de 65 ans. Pour la HAS et certaines prises en charge, l'âge de 75 ans ou 65 ans avec pathologie est retenu.

On peut différencier les personnes âgées qui sont encore autonomes et avec un bon état général de celles dont la santé est altérée avec un risque de perte d'autonomie et de dépendance.

La personne âgée est une personne complexe souvent associée à la polypathologie et la polymédication, soumise aux risques d'enchainement d'évènements défavorables et de dépendance.

Avec la vieillesse apparaît ce que l'on appelle le « syndrome gériatrique ». Dans le « syndrome gériatrique » on parle de fragilité accrue : instabilité, chutes, dénutrition, déshydratation, incontinence urinaire, démence, confusion, dépression, escarres.

Le départ à la retraite, la perte des amis, du conjoint, l'installation dans un établissement adapté sont des éléments qui peuvent fragiliser l'aspect psychologique et social de la personne.

C. Modification des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée

La pharmacocinétique correspond au devenir du médicament dans l'organisme. Elle comprend 4 étapes qui sont : l'absorption, la distribution, la métabolisation ainsi que l'élimination. Au cours de l'âge, les différents paramètres de ces étapes sont modifiés et vont donc influencer le devenir du médicament. [53]

a. Absorption

Chez le sujet âgé il y a une diminution de la sécrétion d'acidité gastrique qui va entrainer une augmentation du pH et donc influencer la dissolution de certains médicaments comme ceux à base de calcium qui nécessitent un milieu acide pour une absorption optimale.
La vitesse de la vidange gastrique et la motilité intestinale ralentissent avec l'âge. Le temps Tmax pour atteindre la concentration maximal Cmax du médicament est allongé donc la vitesse d'absorption du principe actif est ralentie. Des médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens vont alors séjourner plus longuement dans l'estomac majorant ainsi le risque d'ulcère.

b. Distribution

La répartition de la masse maigre et la masse grasse se modifie au cours du temps. Avec l'âge, la masse adipeuse augmente au détriment de la masse musculaire. Les substances liposolubles telles que les benzodiazépines sont stockées dans la masse lipidique et sont libérées progressivement entrainant une augmentation de la demi-vie. C'est pour ces raisons qu'il est conseillé de diminuer les posologies chez la personne âgée afin de ne pas générer des concentrations de médicament trop élevées dans son organisme. *A contrario*, les molécules hydrophiles comme la morphine, la digoxine ont un volume de distribution diminué en raison de la baisse du volume d'eau corporel du sujet âgé.

Le vieillissement de la fonction rénale et hépatique va entrainer une hypoalbuminémie. L'albumine sérique est une protéine de haut poids moléculaire, la plus répandue dans le plasma permettant le transport des médicaments. En effet, des molécules se lient de manières réversibles aux protéines, principalement à l'albumine. Il existe alors un état d'équilibre entre la forme libre et la forme liée du médicament. Seule la forme libre du médicament est active.

Cette baisse d'albumine sérique est à l'origine de l'augmentation de la fraction libre du médicament et donc de la forme active avec un risque de surdosage. Les différentes molécules présentent un degré plus ou moins fort de liaison aux protéines plasmatiques. On estime qu'un médicament dont la liaison aux protéines est supérieure à 75% est fortement lié.
Cette modification de la liaison aux protéines plasmatiques a un impact sur les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques tel que les AVK, le diazépam et les sulfamides hypoglycémiants.

La baisse du débit cardiaque restreint la perfusion des organes qui peut se traduire par un délai d'action prolongé.

c. Métabolisme

La masse et le flux sanguin hépatique ainsi que le métabolisme sont diminués chez la personne âgée. Le métabolisme hépatique diminue de 30% après 70 ans. [53] Pour les médicaments subissant un fort effet de premier passage hépatique, cette baisse du métabolisme va se traduire par une augmentation de la forme inchangée du médicament avec encore une fois, un risque de surdosage.

D'autre part, les réactions de phase I sont diminuées en raison de la baisse de l'activité enzymatique, notamment celle du cytochrome P450 3A4, entrainant un risque d'accumulation des principes actifs métabolisés par ce type de cytochrome.
Les réactions de phase II, réactions de glucurono-conjugaison, sont moins impactées par le vieillissement.

d. Elimination

La diminution de l'élimination au niveau rénal des médicaments représente une des modifications les plus importantes liées au vieillissement. La diminution du débit de filtration glomérulaire engendre un ralentissement de l'élimination et donc allonge la demi-vie des médicaments ou des métabolites actifs éliminés par voie rénale.

Ce paramètre est apprécié par le calcul de la clairance de la créatinine dont la formule la plus utilisée est celle de Cockcroft et Gault :

Chez l'homme = (1,25 x poids (kg) x (140 – âge)) / créatinine (µmol/l)
Chez la femme = (1,04 x poids (kg) x (140 – âge)) / créatinine (µmol/l)

Cependant, cette formule n'est pas le meilleur indicateur de la clairance de la créatinine chez la personne âgée. Les cliniciens utilisent plutôt la formule MDRD :

Chez l'homme = 1,86 x (créatinine* x 0,0113) $^{-1,154}$ x âge $^{-0,203}$
Chez la femme : 1,86 x (créatinine* x 0,0113) $^{-1,154}$ x âge $^{-0,203}$ x 0,742
Chez le sujet d'origine africaine : 1,86 x (créatinine* x 0,0113) $^{-1,154}$ x âge $^{-0,203}$ x 1,21
*créatinine en µmol/l

L'interprétation des résultats est la suivante [54] :

- 80 à 120 ml/min : valeurs normales
- 60 à 80 ml/min : insuffisance rénale légère
- 30 à 60 ml/min : insuffisance rénale modérée
- < 30 ml/min : insuffisance rénale sévère
- < 15 ml/min : insuffisance rénale terminale

L'interprétation de ces résultats doit être prise en compte dans l'adaptation des posologies.

D. Modification pharmacodynamique

La pharmacodynamique correspond à l'action du médicament sur l'organisme via les récepteurs. La sénescence s'accompagne d'altération de la liaison aux récepteurs et/ou des voies de signalisation, ainsi que de l'altération d'organes et/ou des systèmes de régulation de l'homéostasie. [55]
Chez les personnes âgées, en raison de leur plus grande sensibilité, il convient d'être prudent avec les médicaments qui agissent sur les récepteurs adrénergiques, cholinergiques, dopaminergiques et GABAergiques compte tenu des risques importants d'effets indésirables.

Les effets des benzodiazépines sur le SNC sont majorés du fait de leur plus grande sensibilité aux récepteurs GABAergiques et des modifications de leur demi-vie augmentant ainsi le risque de syndrome confusionnel et de dépression respiratoire.
La régulation de la température corporelle est altérée, induisant un risque d'hyperthermie avec les neuroleptiques et d'hypothermie avec les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques.

Il a été établi par des gériatres et des pharmacologues des listes de médicaments considérés inappropriés chez le sujet âgé en raison d'un bénéfice/risque défavorable :

- Les critères de « Beers » répertorient les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de plus de 65 ans
- La liste Laroche identifie des médicaments potentiellement inappropriés chez les plus de 75 ans en tenant compte des pratiques médicales françaises
- Les critères START and STOPP permettent de repérer chez le sujet de plus de 65 ans les cas de prescriptions inappropriées et les cas de défaut de prescription.

E. Risque iatrogène chez la personne âgée

La consommation de médicaments augmente avec le nombre de pathologies. Cette polymédication multiplie le risque d'effets indésirables.
De plus, il faut tenir compte des variations des fonctions hépatique et rénale dans l'adaptation des posologies.
Cette polymédication prédispose donc la personne âgée au risque d'iatrogénie médicamenteuse.

a. Définition de la iatrogénie

La iatrogénèse est définie comme l'ensemble des conséquences néfastes sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé. [56]

L'iatrogénie médicamenteuse concerne l'iatrogénie imputable aux médicaments prescrits et/ou utilisés, incluant ainsi l'automédication.

Selon un rapport de la HAS, il se produit « 283 000 accidents iatrogènes médicamenteux par an dont certains seraient évitables ». Ces accidents iatrogènes médicamenteux seraient responsables de 10 à 20 % des hospitalisations chez la personne âgée. [56]

L'iatrogénie évitable est celle qui résulte d'un mauvais usage du médicament qui peut être lié soit aux divers professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier), soit au patient lui-même ou à son entourage familial.

Le bon usage du médicament fait appel à la règle des 5B : utiliser le Bon médicament, à la Bonne dose, avec la Bonne voie d'administration, au Bon moment et au Bon patient. [57]

Cependant, il existe des effets iatrogènes qui peuvent survenir malgré une utilisation correcte et conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Cette iatrogénie a diverses conséquences qui peuvent être :

- une inefficacité de traitement
- une toxicité liée au surdosage
- une interaction médicamenteuse
- une pharmacodépendance
- un effet indésirable

Un effet indésirable désigne une réaction nocive et non souhaitée liée à un médicament que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et résultant d'une exposition professionnelle, ou résultant d'une erreur médicamenteuse. [58]

L'effet indésirable est considéré comme grave s'il :

- engendre un décès
- engage le pronostic vital
- entraine une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- entraine une invalidité ou incapacité fonctionnelle
- engendre des anomalies ou malformations congénitales [57]

Il existe 2 types d'effets indésirables :

- type A : effet attendu résultant de l'action pharmacologique du médicament
- type B : effet inattendu, qui n'est à priori pas en lien avec les propriétés pharmacologiques connues du principe actif.

Les médicaments à visée cardiovasculaires, les psychotropes, les analgésiques et anti-inflammatoires ainsi que les anti-infectieux sont les plus incriminés dans la survenue d'effets indésirables. [59]

b. Prescription inappropriée

La prescription peut être inappropriée au niveau de la posologie, au niveau de l'absence d'indication valable ou au contraire au niveau de l'absence de prescription valable. [56]
On considère 3 catégories de prescription inappropriée :

- *Overuse* « sur-prescription » : correspond à la prescription d'un médicament sans aucune indication valable
- *Misuse* « erreur de prescription » : l'indication du médicament est justifiée mais il y a une mauvaise prescription au niveau soit de la posologie, soit de la durée, soit dans la formulation galénique non adaptée, soit compte tenu des interactions possibles
- *Underuse* « sous-prescription » : il s'agit là au contraire d'une absence de prescription pour une indication établie. [56]

c. Le réflexe iatrogénique

Devant tout symptôme, le médecin, le pharmacien doivent avoir le reflexe iatrogénique, c'est-à dire penser que ce symptôme peut être occasionné par un médicament ou une association médicamenteuse. La difficulté réside dans le fait que les signes de la iatrogénie sont peu spécifiques. Ces signes peuvent se manifester par une altération de l'état général, une chute, une hypotension orthostatique, une insomnie iatrogène, une sédation, des troubles neuropsychiques (confusion, amnésie, hallucination, délire, agressivité, dépression, anxiété), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation).

Les personnes à risque iatrogénique sont des patients : [60]

- ayant 2 maladies chroniques et/ ou 1 insuffisance organique et/ ou 1 des syndromes gériatriques
- prenant 10 médicaments par jour ou 5 dont 1 diurétique et/ ou 1 anticoagulant ou 2 psychotropes ; ainsi que lors de l'instauration de nouvelles molécules ou de médicaments à marge thérapeutique étroite
- ayant des difficultés à gérer son traitement, un antécédent d'effet indésirable lié au traitement ou encore un accès aux soins limité.

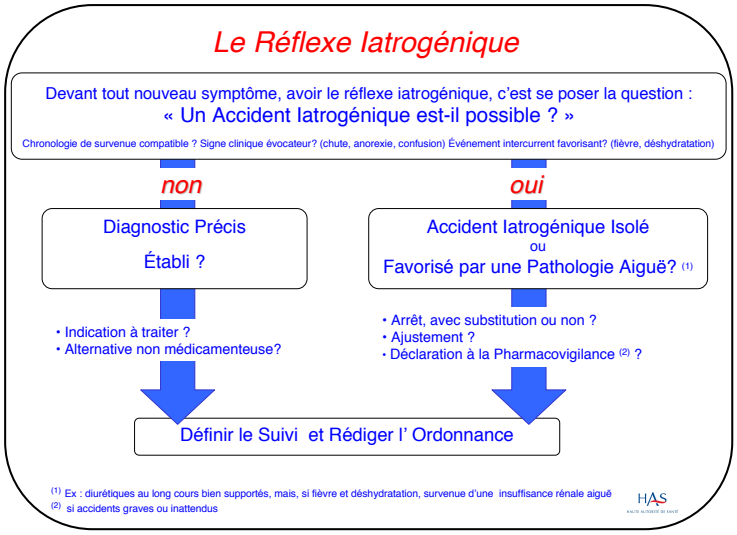


Figure 20 : Le réflexe iatrogénique [61]

En parallèle de ces modifications physiologiques et de cette sensibilité accrue à certains médicaments, le vieillissement s'accompagne de modifications du sommeil pouvant altérer la qualité de vie et nécessiter un recours à une prise en charge thérapeutique. Nous allons terminer ce chapitre en abordant les principales modifications du sommeil chez la personne âgée, avant de décrire dans le chapitre suivant les alternatives thérapeutiques disponibles pour cette population à risque.

F. Modification du sommeil chez la personne âgée

Une personne âgée sur trois se plaint de trouble du sommeil. Ces troubles affectent aussi bien la quantité de sommeil que sa qualité.

Avec l'âge, le sommeil se modifie. C'est essentiellement la capacité à rester endormi et à se rendormir qui est altérée avec le vieillissement. La personne âgée a tendance à s'endormir plus tôt et ainsi à se réveiller trop tôt le matin, c'est ce que l'on appelle le syndrome d'avance de phase. La personne se plaint de fatigue, d'une insomnie matinale et de somnolence dans l'après-midi.
Le sommeil est polyphasique avec des réveils nocturnes plus fréquents et l'instauration de la sieste.

Sur l'hypnogramme on observe des réveils intra-sommeil, un sommeil paradoxal plutôt rare qui survient en première période de la nuit ainsi qu'un sommeil profond diminué au profit d'un sommeil léger.
Les éveils en fin des cycles sont davantage perçus et leurs durées augmentent avec l'âge.

Avec l'âge, les différents facteurs externes et internes qui interviennent dans la synchronisation de l'horloge biologique sont perturbés. La baisse d'activité physique, la faible exposition aux variations de températures et à la lumière et des horaires de repas et coucher trop précoces (essentiellement en institution) sont autant d'éléments justifiant les troubles du rythme circadien. Lors du vieillissement, la variation de température est en avance de phase, donc le minimum thermique sera antérieur à 4 heures du matin. Cette avance de phase du minimum thermique est responsable d'un réveil plus prématuré chez la personne âgée puisque le réveil a lieu quelques heures après le minimum thermique. Des études ont montré des variations thermiques entre hommes et femmes qui expliquent également la différence de plaintes de sommeil entre les deux sexes. La femme est sujette à une remontée thermique plus précoce et plus rapide que l'homme qui se traduit par un réveil matinal plus prématuré.
Au niveau des synchroniseurs internes, on observe une baisse de la sécrétion de mélatonine et de l'hormone de croissance. *A contrario*, les hormones à tendance stimulantes telles que le cortisol, l'adrénaline et la noradrénaline augmentent. Leurs pics de sécrétion seraient en rapport avec les éveils nocturnes. [34,62,63]

Ces modifications physiologiques impactent donc la qualité du sommeil et peuvent avoir un retentissement sur l'hygiène de vie. Nous allons exposer dans le chapitre suivant les modalités de prises en charge de l'insomnie chez la personne âgée dans leur globalité.

IV. Traitements et prise en charge de l'insomnie

A. Mesures et règles d'hygiène du sommeil

Lors de la prise en charge de l'insomnie, dans un premier temps, il est primordial pour le médecin et/ou le pharmacien d'évaluer avec le patient toutes les mesures en matière d'hygiène du sommeil. Lorsque le professionnel de santé identifie une insomnie liée à une mauvaise hygiène du sommeil ou une cause environnementale, le simple rappel de ces règles avec les modifications appropriées peuvent suffire à l'amélioration du sommeil du patient.

Afin de réguler son horloge biologique, il est important d'adopter des horaires de lever et de coucher réguliers, y compris le week-end, et de diminuer le temps passé au lit. Le lit doit rester le lieu pour dormir ; il convient donc d'éviter de travailler ou regarder la télévision dans le lit. En cas de difficulté d'endormissement ou de réveil nocturne, il est conseillé de se lever et de changer de pièce avant de retourner au lit. Si l'heure de réveil est proche du début de sa journée, il est préférable de ne pas chercher à se rendormir et de commencer sa journée. [34,64]
La personne âgée sujette à une avance de phase, donc à un réveil précoce, doit retarder son heure de coucher afin que son réveil matinal ne soit pas trop précoce.

Il est préconisé d'adopter un réveil dynamique en s'exposant à la lumière, en prenant un petit-déjeuner complet et en ayant une activité physique régulière pendant la journée. Nous avons vu précédemment l'importance de l'exposition à la lumière du jour pour la bonne synchronisation de notre rythme circadien. [34]
L'exposition à la lumière et l'activité physique (telle que la marche, la kinésithérapie) sont deux paramètres à prendre en compte chez la personne âgée qui a moins d'activité avec une tendance à rester chez elle, et principalement pour la personne institutionnalisée.

L'absence d'activité physique diminue la quantité et la qualité du sommeil entrainant une baisse de la vigilance et des difficultés de concentration et de mémorisation. La pratique

d'une activité physique favorise un endormissement plus rapide en augmentant le sommeil lent profond (phase récupératrice), diminue les réveils nocturnes et prolonge la durée du temps de sommeil. [65]
Dans la littérature, différentes études ont montré une amélioration significative de la qualité de sommeil selon le score PSQI (Indice de Qualité de Sommeil de Pittsburgh). L'étude réalisée entre 2001 et 2005 aux Etats-Unis par Michael R Irwin *et al*, sur un échantillon de 122 personnes âgées de 59 à 86 ans ayant un score de PSQI ≥ 5, montre une amélioration significative du score PSQI ($p < 0,001$) pour le groupe qui a pratiqué une activité physique, ici le Tai Chi Chih. [66] La méta-analyse publiée en 2012 de Pei-Yu Yang *et al* sur 6 essais randomisés rassemblant 305 personnes (dont 241 femmes) âgées de plus de 40 ans, a également montré une amélioration significative de l'indice de qualité de sommeil, une diminution de la latence d'endormissement et une diminution de l'utilisation de somnifères pour les groupes ayant pratiqué une activité physique. Cependant, la durée du temps de sommeil n'a pas été améliorée de manière significative. [67]
Néanmoins, les activités physiques stimulantes ne doivent pas avoir lieu 1 heure avant le coucher, les activités calmes et relaxantes sont à privilégier.

Au niveau environnemental, la chambre doit être à une température de 18-20°. En effet, si la température de la pièce est trop élevée, la baisse physiologique de la température interne du corps ne peut s'effectuer correctement. *A contrario*, si la température de la chambre est trop basse, le corps et les muscles essaient de produire de la chaleur et cela empêche un sommeil de bonne qualité.
La qualité de la literie est un élément essentiel à un bon sommeil. Le matelas doit être confortable (ni trop ferme ni trop mou), et renouvelé tous les 10 ans.

Concernant l'alimentation, il est préférable de limiter les repas trop copieux le soir et trop riche en lipides et protéines. En effet, la digestion augmente la température corporelle ce qui est contraire à la baisse de la température physiologique propice à l'endormissement.
La consommation d'aliments riches en tryptophane (ex : le chocolat, la banane, les fruits secs, les œufs, les légumineuses, le poisson…) favorise la synthèse de mélatonine. Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui est transformé en sérotonine, si sa concentration est supérieure à celle des autres acides aminés. Cette sérotonine est ensuite transformée dans le cerveau en mélatonine. [68]

Les sucres lents consommés en période de repos contribuent également à la production de sérotonine nécessaire à la sécrétion de mélatonine.
Un repas riche en glucides complexes et faible en protéines permet une concentration plus élevée de tryptophane et favorise son passage dans le cerveau et contribuant ainsi à la production de sérotonine puis de mélatonine. [68]

La prise d'excitant tel que la caféine ou la théine, le tabac et l'alcool est à proscrire à partir de 17 heures. La caféine et la théine sont des antagonistes de l'adénosine, substance hypnogène, sécrétée par le cerveau, qui s'accumule tout au long de la journée afin d'induire l'envie de dormir. Le tabac contient de la nicotine, substance qui s'oppose à l'endormissement en engendrant une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle. L'alcool, quant à lui, même s'il peut donner une sensation de détente et d'endormissement, favorise les réveils nocturnes et un sommeil moins profond. Le corps perçoit l'alcool comme une toxine qu'il va vouloir éliminer. Ce processus d'élimination consiste à puiser de l'eau des cellules afin d'éliminer la toxine via les voies urinaires, d'où la nécessité d'uriner pendant la nuit. [69]

Enfin, une sieste en début d'après-midi, de 10 à 30 minutes est réparatrice.

Si ces mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour résoudre les problèmes d'insomnies, un traitement médicamenteux et d'autres alternatives seront envisagés.

B. Arbre décisionnel de prise en charge de l'insomnie

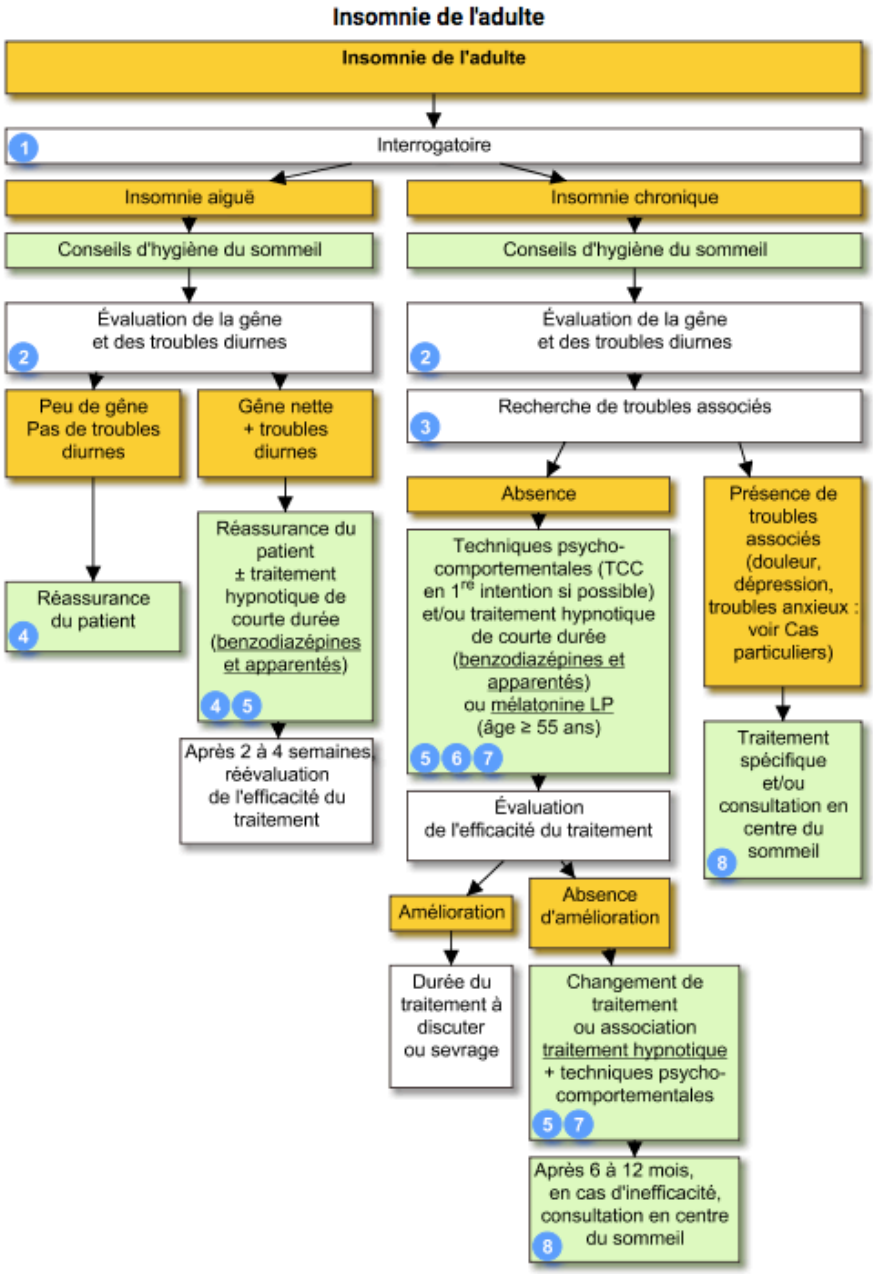


Figure 21 : Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte [70]

1 : La première étape dans la stratégie de prise en charge de l'insomnie est l'interrogatoire. L'interrogatoire du patient permet de distinguer une plainte récente d'insomnie d'une plainte chronique. Selon les recommandations de la HAS [71], lors de cette anamnèse, il y a lieu de rechercher :

- tout événement stressant ou traumatisme tel qu'un deuil, une agression, une mauvaise nouvelle…
- un mauvais contexte d'hygiène de sommeil (facteurs environnementaux, habitudes de vie…)
- rechercher des signes physiques ou psychiques associés, comme la dépression, l'anxiété, des étiologies telles que la prise de certains médicaments, la douleur, des causes organiques, neurologiques (SJSR, mouvements périodiques nocturnes…), ou respiratoire (SAHOS…) qui nécessiteront une démarche appropriée

Les conseils d'hygiènes du sommeil seront évoqués lors de cet entretien et permettront le cas échéant une modification des habitudes de vie du patient.

Pour la personne âgée, il faut veiller à différencier ce qui relève des modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge des insomnies avérées.

2 : La décision d'instaurer ou non un traitement médicamenteux va dépendre de la gêne occasionnée par l'insomnie. L'évaluation de la gêne consiste à estimer le retentissement sur la qualité de vie diurne. L'agenda du sommeil est un outil intéressant pour le professionnel de santé afin de mieux cerner la qualité du sommeil, sa durée, ainsi que les troubles de la vigilance diurne. Le médecin peut également s'appuyer sur les échelles subjectives d'évaluation de la somnolence.

3 : La recherche de troubles associés à l'insomnie va également guider la décision thérapeutique.

4 : Dans certains cas, le fait de rappeler au patient les mesures d'hygiènes du sommeil peut être suffisant. L'objectif de la prise en charge est d'éviter le passage à la chronicité.

5 : Si un traitement hypnotique est instauré, la durée du traitement doit être définie dès le départ et ne doit pas dépasser 4 semaines avec une diminution progressive des doses, selon les recommandations de la HAS. Il est important de prévenir des abus médicamenteux et du risque de rebond d'insomnie à l'arrêt. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) précise que la prescription d'hypnotique n'est à envisager qu'après échec des approches non médicamenteuses. [72] [73]

6 : Selon la HAS, la mélatonine LP est limitée à l'insomnie primaire chez l'adulte de plus de 55ans. [74]

7 : Les techniques psycho-comportementales sont à privilégier dans la prise en charge de l'insomnie chronique avant la primo-prescription d'un hypnotique ou en complément d'un hypnotique.

8 : En cas de détection de troubles associés ou d'échec d'efficacité de traitement après 6 à 12 mois, la réalisation de la PSG dans un centre du sommeil est conseillée.

Les objectifs de la prise en charge sont tout d'abord de diminuer l'inconfort engendré par l'insomnie et prévenir des complications personnelles et sociales, d'identifier des causes psychiques et/ ou organiques des insomnies secondaires, éviter le passage à la chronicité des insomnies aigues et la primo-prescription d'hypnotique. [70]

Le recours aux hypnotiques doit être envisagé après échec des thérapies non médicamenteuses. Leurs durées d'utilisations doivent être les plus courtes possibles et limitées à 4 semaines, avec des réévaluations régulières concernant l'efficacité et les effets indésirables. Le patient doit être informé des risques de tolérance, dépendance et effet rebond, ainsi que de la durée du traitement prévue. [75] Il doit également être accompagné lors de l'arrêt de celui-ci, qui se fera par diminution progressive de 1/4 de comprimé.

C. Traitements médicamenteux

Les hypnotiques sont des substances capables d'induire ou de maintenir le sommeil en exerçant une action dépressive sur le SNC.
Ils se répartissent en 2 catégories : les benzodiazépines et apparentés et les antihistaminiques H1.

a. Benzodiazépines

Les benzodiazépines ont été mises sur le marché dans les années 1960. Le chlordiazépoxide (Librium®) fut la première benzodiazépine commercialisée suivie par d'autres. Les benzodiazépines présentent, à cette époque, une sécurité d'utilisation supérieure à celle des autres composés présents sur le marché et une marge thérapeutique plus large. Ils vont ainsi remplacer les barbituriques. Par la suite, il a été démontré que leur efficacité était limitée dans le temps et que des phénomènes de dépendance s'ajoutaient. [76] Ces molécules sont soumises à prescription médicale obligatoire et sont inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses. L'arrêté du 7 octobre 1991 fixe la durée de prescription des benzodiazépines à visée hypnotique à 4 semaines. [77]

Les benzodiazépines sont des médicaments largement consommés. En 2015, la France est le 2ème pays, derrière l'Espagne, le plus consommateur de benzodiazépines parmi 8 pays européens. La consommation de benzodiazépines reste élevée, en particulier chez les plus de 65 ans, même si on observe une tendance à la baisse entre 2010 et 2015. En effet, en 2015, en France, 46,1 millions de boites d'hypnotiques ont été vendues contre 48,2 en 2010 et 64,6 millions de boites d'anxiolytiques ont été vendues en 2015 contre 64,9 en 2010. [78]

Mécanisme d'action [76,79]

Les benzodiazépines résultent de la fusion entre un cycle benzénique et un noyau diazépine. Elles font partie de la classe des psychotropes et vont agir sur le SNC. Les benzodiazépines ont pour cible la synapse GABAergique en se fixant sur le récepteur au GABA-A.
Les récepteurs GABA-A se situent au niveau du cortex cérébral, du cervelet, des noyaux thalamiques. Ce récepteur est une protéine pentamérique composée de 5 sous-unités (2 alpha, 2 beta et 1 gamma). Ces 5 sous-unités forment un canal permettant le passage d'ions chlorures en présence de la fixation de l'acide gamma-aminobutyrique GABA.

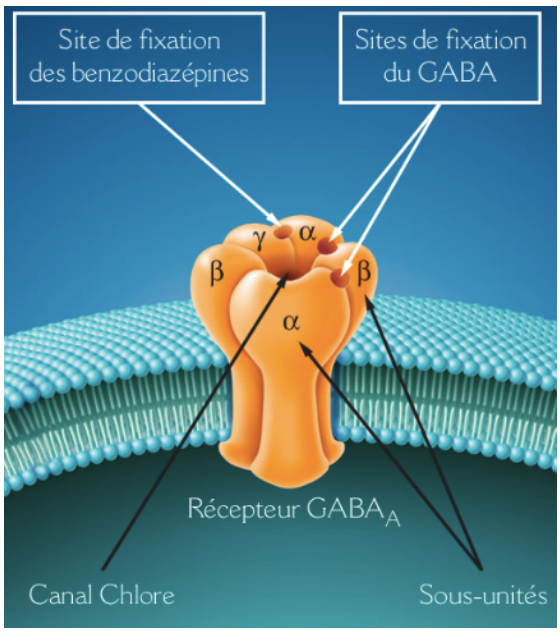


Figure 22 : Récepteur GABA$_A$ [80]

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il est stocké dans des vésicules présynaptiques puis libéré dans la fente synaptique par exocytose. Il va permettre de diminuer l'activité nerveuse des neurones en s'opposant à leur excitation prolongée.

En effet, lors de la fixation du GABA sur son récepteur postsynaptique, le passage des ions chlorure va entrainer une hyperpolarisation de la cellule neuronale. Cette hyperpolarisation est à l'origine de l'inhibition du neurone postsynaptique.

Le récepteur GABA-A possède des sites de fixations spécifiques pour diverses substances pharmaco-actives dont les benzodiazépines mais aussi les barbituriques, certains stéroïdes et l'alcool. Ces substances interagissent de manière allostérique en modulant l'activité du récepteur. Les benzodiazépines potentialisent ainsi l'action du GABA en favorisant l'ouverture du canal chlore. [81]

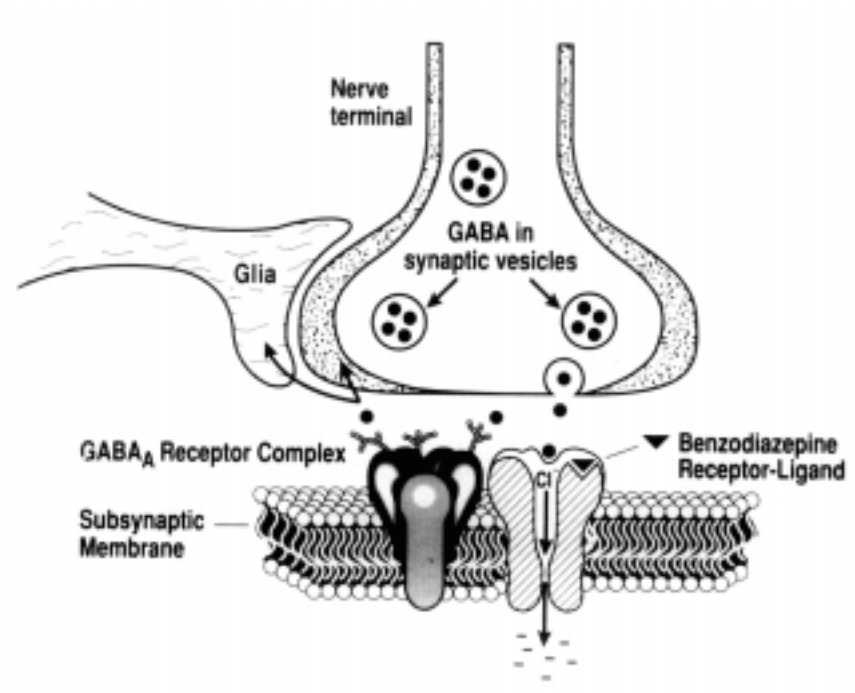


Figure 23 : Mécanisme d'action des benzodiazépines [82]

Les benzodiazépines possèdent toutes 5 propriétés pharmacologiques communes. Selon leur affinité pour la sous-unité du récepteur GABA et leur différence structurale, ces propriétés seront présentes à divers degrés. Ces propriétés sont les suivantes :

- anxiolytique
- hypnotique
- anti-convulsivante
- amnésiante
- myorelaxante

Seulement 4 molécules parmi les 18 benzodiazépines commercialisées en France ont obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'indication d'hypnotique :

- loprazolam (HAVLANE®), boite de 20 comprimés
- lormetazépam (NOCTAMIDE®), boite de 14 comprimés
- nitrazépam (MOGADON®), boite de 20 comprimés
- estazolam (NUCTALON®), boite de 20 comprimés

Ces 4 molécules sont disponibles uniquement sous forme de comprimés sécables. [83,84]

Action au niveau du sommeil

Ces substances actives permettent de réduire la latence d'endormissement, de diminuer les éveils nocturnes et de prolonger la durée du sommeil d'1 heure. Ces molécules vont allonger la phase N2 correspondant au stade de sommeil lent léger et diminuer le sommeil lent profond (phase N3) et peuvent même, chez la personne âgée, supprimer cette phase N3. Le sommeil paradoxal ne semble pas être modifié dans sa durée mais les mouvements oculaires rapides sont réduits. [39]
A l'arrêt du traitement, il peut y avoir un effet rebond avec une augmentation de la durée du sommeil paradoxal et la survenue de rêves désagréables.

Lors d'une utilisation prolongée, il y a un risque d'apparition du phénomène de tolérance, ces molécules perdent leur pouvoir hypnogène, et entrainent ainsi un risque d'augmentation de doses ou d'association à d'autres molécules pour obtenir l'effet recherché.

Indication et posologie

Les benzodiazépines dites hypnotiques sont disponibles aux dosages suivants [85–88] :

- Loprazolam HAVLANE® : 1mg
- Lormétazépam NOCTAMIDE® : 1 mg et 2 mg
- Estazolam NUCTALON® : 2 mg
- Nitrazépam MOGADON® : 5mg

La posologie efficace la plus faible doit être recherchée. Chez l'adulte, la prise est généralement de 1 comprimé à prendre avec un grand verre d'eau juste avant le coucher avec une durée de sommeil de 7-8 heures avant de reprendre des activités quotidiennes. [89] [69]

Chez la personne âgée, la posologie doit être réduite de moitié soit ½ comprimé le soir au coucher.

La durée du traitement est évoquée lors de la prescription médicale, elle est limitée à 4 semaines incluant la diminution progressive des doses.

Ces molécules sont indiquées dans le cas :

- d'insomnie occasionnelle
- d'insomnie transitoire

Dans le cas d'insomnie occasionnelle la durée de la prise d'hypnotique est de l'ordre de 2 à 3 jours tandis que pour les insomnies transitoires la durée est de 2 à 3 semaines. [90]

Ces traitements ne sont pas destinés dans les cas d'insomnie chronique pour laquelle la cause devra être identifiée et traitée. Cependant, l'hypnotique pourra être associé sur une courte période au traitement de la cause (exemple lors de la mise en place d'une thérapie cognitivo-comportementale).

Chez la personne âgée, il faut être particulièrement attentif face à une plainte relative à l'insomnie. En effet, l'insomnie est souvent liée à des problèmes de santé sous-jacents et notamment la dépression. Les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites seules dans le cas d'une dépression, car elles ne traitent alors qu'un symptôme apparent et laissent évoluer la maladie.

Effets indésirables [90]

La somnolence diurne résiduelle est un des principaux effets indésirables engendrant des troubles de la vigilance, des difficultés de concentration.
La prise de benzodiazépine majore, du fait de cette somnolence, le risque d'accident au travail et sur la route. En cas de conduite après l'absorption d'une benzodiazépine le risque d'avoir un accident est de 60 à 80 %. Ce risque se trouve majoré par 8 si la benzodiazépine est associée à la prise d'alcool.
Depuis le 13 mars 2017 toutes les benzodiazépines sont donc classées niveau 3 pour la conduite. Le niveau 3 inscrit sur les boites de médicaments interdit la conduite après la prise de ce type de médicament. [78]

Un des effets indésirables à prendre en considération est le risque de chute ainsi que le risque de fracture du col du fémur. En effet, la fracture du col du fémur engendrée par une chute chez la personne âgée va altérer sa qualité de vie, son autonomie, et constitue un problème de santé publique.

Certains médicaments, dont les benzodiazépines, favorisent le risque de chute. Dans une méta-analyse publiée en 1999, Leipzig *et al* met en évidence un lien entre l'utilisation de benzodiazépine et les chutes [91]. Une méta-analyse de Poly *et al* publiée en 2020 [92], incluant 30 études observationnelles réalisées entre 1987 et 2018, étudie l'association entre la consommation de benzodiazépine et le risque de fracture de hanche. Cette étude révèle que la prise de benzodiazépine est significativement associée à un risque de chute compliquée de fracture de hanche par rapport aux non-utilisateurs. Effectivement, on observe, chez les patients sous benzodiazépines d'action rapide (demi-vie < 24h), une augmentation de 31% du risque de fracture de hanche. Si l'on compare le risque de fracture de hanche chez les utilisateurs de benzodiazépine à court terme par rapport aux non-utilisateurs, ce risque est 83% plus important. Cette augmentation du risque de fracture est également observée lors d'une utilisation à moyen et long terme.

Le risque de fracture est significativement plus important pour des personnes ayant des posologies élevées de benzodiazépines et une longue durée d'utilisation. [93]

En effet, les effets indésirables des benzodiazépines : sédation, troubles de l'équilibre et diminution des capacités cognitives sont des facteurs favorisant les chutes.

Les professionnels de santé doivent être vigilants et prévenir les patients face à cette somnolence. La prise du comprimé s'effectue le soir au coucher et ne doit pas être ré-administré pendant la nuit. Enfin il faut veiller à garantir un temps adéquat entre la prise du comprimé et le réveil du matin (7-8 heures de sommeil) afin de permettre l'élimination du médicament.

L'effet amnésiant des benzodiazépines a été découvert de manière fortuite par des anesthésistes qui utilisaient ces substances comme agent pré-anesthésiant (Clark *et al.,* 1970 ; Sellal *et al.,* 1994) [94]. Cet effet amnésiant fait partie d'une des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines : l'amnésie antérograde qui consiste en l'oubli des informations nouvelles.

L'utilisation des benzodiazépines et notamment au long cours peut entrainer chez la personne âgée un déclin cognitif et un risque de survenue de démence dont la maladie d'Alzheimer.
Une étude nommée « Benzodem » a été réalisée par l'université de Bordeaux et publiée en 2012. Elle est menée par les docteurs Billioti de Gage, Bégaud, Bazin *et al* pendant 15 ans sur 1063 personnes âgées en moyenne de 78 ans. L'étude consiste à comparer le risque de survenue de démence chez les sujets prenant des benzodiazépines par rapport à un groupe témoin non-consommateur de benzodiazépines. Les résultats démontrent en effet que les consommateurs de benzodiazépines ont 50% de risque de développer une démence par rapport aux non-consommateurs de benzodiazépines. [95]
Une autre étude publiée en 2015 dans la revue *Alzheimer et Dementia* confirme le risque de démence pour les utilisateurs de benzodiazépines à demi-vie longue. Pour leur analyse, les auteurs ont retenu 8240 personnes de plus de 65 ans suivies pendant 8 ans. [96]

La prise des benzodiazépines dites hypnotiques peut entrainer des réactions paradoxales comme de l'irritabilité, de l'agressivité.

Enfin, une des problématiques est le phénomène de tolérance et de dépendance ainsi que l'effet rebond lors d'un arrêt brutal.

La tolérance consiste à la diminution des effets d'une substance suite à l'administration chronique d'une dose fixe. Ce phénomène conduit à l'accroissement des doses ou à l'association d'hypnotique afin d'obtenir l'effet recherché. Le phénomène de tolérance serait lié à une désensibilisation du récepteur au GABA face à cette activation prolongée. Afin de réguler la transmission GABAergique, le nombre de récepteurs diminueraient entrainant une baisse de l'activité inhibitrice du GABA et des benzodiazépines. La tolérance survient plus rapidement pour les benzodiazépines hypnotiques que pour les benzodiazépines anxiolytiques.

Quant à la pharmacodépendance, selon l'OMS, elle est définie comme « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage)». L'utilisation de benzodiazépine et notamment en cas d'administration prolongée peut amener à un phénomène de pharmacodépendance à la fois physique et psychique.

Des facteurs tels que la dose, la durée du traitement et des antécédents à d'autres dépendances favorisent cette survenue. Toutefois, la dépendance aux benzodiazépines peut également survenir aux doses thérapeutiques et chez des patients sans facteurs de risque particulier. Lors de la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement, il est possible que survienne un syndrome de sevrage. L'apparition des symptômes du sevrage à l'arrêt du traitement est à différencier de l'effet rebond. Le syndrome du sevrage se caractérise par l'apparition de nouveaux signes tels que l'anxiété, l'agitation, des céphalées, insomnie, douleur musculaire, tremblement, confusion, … [97]

L'effet rebond se traduit par la réapparition des symptômes qui ont amené le patient à prendre ce traitement, avec une intensité plus élevée. Il se manifeste quelques heures à quelques jours après la dernière prise ou lors de la diminution des doses. Cet effet est lié aux mécanismes compensatoires que met en place l'organisme dans le but de lutter contre les effets de la substance. [41]

Afin d'éviter l'apparition de ces effets, il est indispensable de n'utiliser les benzodiazépines que sur une courte période et de diminuer progressivement les doses avant l'arrêt. Au cours de cette diminution de dose ou lors d'un sevrage le patient est accompagné. La réduction de dose est réalisée par paliers, de 1/4 de comprimé, avec une phase de stabilisation de quelques jours à chaque palier.

Contre-Indication [90]

La prise de benzodiazépines est contre indiquée dans les situations suivantes :

- allergie à la substance ou aux excipients (présence de lactose)
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance respiratoire sévère
- SAHOS (d'où l'importance d'éliminer cette cause d'insomnie avant toute prescription)
- Enfant de moins de 15 ans
- Myasthénie en raison de leur effet myorelaxant

La prise d'alcool est bien évidemment contre indiquée en raison du risque de dépression du système nerveux central SNC et de dépression respiratoire.

Antidote en cas de surdosage

Une somnolence excessive, des difficultés d'élocution, une ataxie, des difficultés respiratoires, une confusion mentale sont autant de signes qui témoignent d'un surdosage. Lors d'un surdosage de benzodiazépine, qu'il soit intentionnel ou non, il existe un antidote : le Flumazénil (ANEXATE®). Cette molécule possède une similitude structurale qui lui confère une affinité pour le récepteur du GABA. Le remplacement du cycle aromatique benzène par un carbonyle permet de bloquer l'activité du récepteur. Le Flumazénil (ANEXATE®) est administré par voie intraveineuse. Il est parfois nécessaire de l'administrer plusieurs fois en raison de sa demi-vie plasmatique relativement courte (1 heure) comparée aux benzodiazépines ayant un effet beaucoup plus long.

b. Apparenté aux benzodiazépines

Dans la classe chimique des apparentés aux benzodiazépines nous avons 2 molécules : zopiclone (IMOVANE®) et zolpidem (STILNOX®), nommées aussi les composés Z. Ils différent des benzodiazépines par leur structure chimique mais présentent un mécanisme d'action similaire et donc des propriétés, des effets indésirables et des interactions communes. Le zolpidem (STILNOX®) est assimilé aux stupéfiants, il est donc soumis depuis le 10 avril 2017 à une prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire. [98]

Mécanisme d'action

Le zolpidem (STILNOX®) et le zopiclone (IMOVANE®) modulent, eux aussi, l'activité du récepteur au GABA-A. Ils ont cependant une affinité plus sélective pour la sous-unité alpha-1, ce qui leur confère des propriétés sédatives. Ils sont, cependant, dépourvus d'action anxiolytique, anti-convulsivante, myorelaxante.

Action sur le sommeil

Les composés Z diminuent la latence d'endormissement et allongent la durée de sommeil. Ils agissent différemment des benzodiazépines sur les différentes phases du sommeil. Le zolpidem (STILNOX®) et le zopiclone (IMOVANE®) accroissent aussi bien la durée de la phase de sommeil lent léger que le sommeil lent profond. Le sommeil paradoxal reste inchangé.

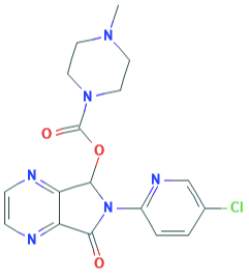
Indication et posologie [99,100]

Les indications sont les mêmes que pour les benzodiazépines :

- insomnie occasionnelle
- insomnie transitoire

La molécule zolpidem (STILNOX®) est disponible au dosage de 10 mg et est conditionnée en boite de 14 comprimés sécables. La posologie initiée doit être à la dose efficace la plus faible. Chez la personne âgée ou présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé de prescrire le zolpidem (STILNOX®) à la dose de 5 mg, soit ½ comprimé. La posologie maximum est de 10 mg par jour. Il peut être prescrit à la demande ou en continu.

Deux dosages sont disponibles pour le zopiclone (IMOVANE®) : 3,75 mg et 7,5 mg. Il est conditionné en boite de 14 comprimés. Chez la personne âgée, il est préconisé de privilégier la posologie d'un comprimé de 3,75mg le soir au coucher, et très exceptionnellement le dosage à 7,5mg.



Le zopiclone (IMOVANE®) possède un carbone asymétrique. Il existe donc sous 2 énantiomères. En France, le zopiclone (IMOVANE®) est commercialisé sous forme de mélange racémique. Aux Etats-Unis, il est commercialisé sous la forme d'énantiomère S soit S-zopiclone (Eszopiclone) qui nécessite des doses moins élevées.

Figure 24 : la molécule zopiclone [101]

Le zopiclone (IMOVANE®) présenterait moins de risque de pharmacodépendance et d'abus que le zolpidem (STILNOX®), ce qui explique que seul le zolpidem (STILNOX®) soit soumis à une réglementation particulière avec une prescription sur ordonnance sécurisée.

Effets indésirables [99,100]

Les effets indésirables sont similaires aux benzodiazépines :

- somnolence diurne
- troubles psychomoteurs, ataxie
- amnésie antérograde
- réactions paradoxales (euphorie, hallucination, irritabilité)
- effet rebond d'insomnie
- phénomène de tolérance et dépendance

Chez la personne âgée il faut être prudent face au risque de somnolence associée à des troubles au niveau de la psychomotricité majorant le risque de chute et de fracture ainsi que le risque de troubles cognitifs.

Contre-indication [99,100]

La prise de zolpidem (STILNOX®) ou zopiclone (IMOVANE®) est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- allergie à la substance ou aux excipients
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance respiratoire sévère
- SAHOS
- Enfant de moins de 15 ans
- Myasthénie

La prise d'alcool est déconseillée.

Le zopiclone (IMOVANE®) est aussi contre-indiqué chez les personnes ayant une allergie au blé en dehors de la maladie cœliaque.

c. Pharmacocinétique des benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines et apparentés sont des molécules liposolubles absorbées par le tractus digestif et qui sont métabolisées par le foie en métabolites hydrosolubles, afin d'être éliminés principalement par les voies urinaires.
Leur biodisponibilité est élevée de l'ordre de 80 %.
Les benzodiazépines et le zolpidem (STILNOX®) sont des molécules fortement liées aux protéines plasmatiques, entre 80 et 88%. Seul, le zopiclone (IMOVANE®) possède une faible liaison aux protéines plasmatiques (environ 45%). La personne âgée présente une baisse de l'albuminémie qui a pour conséquence une diminution de liaison aux protéines et ainsi augmente la fraction libre du médicament. Cependant, selon la littérature, ces modifications n'ont que peu d'effet clinique. C'est essentiellement la modification de la masse grasse qui a le plus d'impact sur la valeur du volume de distribution.

Les benzodiazépines et apparentés sont fortement métabolisés par le foie notamment par le cytochrome P450 CYP3A4. Ils subissent des réactions de glucurono-conjugaison. Ce sont des réactions de phase 2 qui donnent des métabolites inactifs hydrosolubles éliminés par les voies urinaires. Le faible pourcentage de benzodiazépines ou apparentés retrouvés sous forme inchangée au niveau urinaire témoigne de la forte métabolisation de ces composés.
Le lormétazépam (NOCTAMIDE®) donne un dérivé pharmacologiquement actif : le dérivé déméthylé (le lorazépam). Ce métabolite est ensuite éliminé sous forme de dérivés glucuronoconjugués, hydrosolubles, dans les urines.
La zopiclone (IMOVANE®) donne 2 métabolites principaux : le dérivé *N*-oxyde (qui est actif chez l'animal) et le dérivé *N*-déméthylé (inactif chez l'animal). Ces métabolites ont des demi-vies courtes et sont éliminés principalement par voie urinaire. Il n'a pas été démontré d'accumulation significative à des doses répétées.

DCI	Spécialité	Dosage	T max	Demi-vie	Métabolite actif cliniquement pertinent
loprazolam	Havlane®	1mg	1h	8h	non
lormetazepam	Noctamide®	1mg et 2mg	3h	10h	non
estazolam	Nuctalon®	2 mg	15-30 min	17h	non
nitrazépam	Mogadon®	5mg	2h	16h à 48h	non
zopiclone	Imovane®	3,75 mg et 7,5 mg	0,5 à 3 h	5h	non
zolpidem	Stilnox®	10mg	1,5 à 2h	2h30min	non

Tableau 2 : Demi-vie et délai d'action des benzodiazépines et apparentés [69]

Les benzodiazépines agissent en général en 20 minutes. [89] Le Tmax indique le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale en principe actif.

Rappelons que tout médicament réside dans l'organisme pendant une période de 5 demi-vies. Les benzodiazépines et apparentés peuvent être classées en fonction de leur demi-vie d'élimination :

- durée d'action courte < 5 heures
- durée d'action intermédiaire, entre 5 et 24 heures
- durée d'action longue > 24 heures.

Les molécules ayant la demi-vie la plus courte parmi les benzodiazépines et apparentés sont zopiclone (IMOVANE®) et zolpidem (STILNOX®), elles présentent donc moins d'effets résiduels diurnes.

Il faut prendre en considération lors de la prescription que les clairances hépatique et rénale de la personne âgée sont diminuées et donc la demi-vie de ces médicaments est allongée.

Chez les personnes âgées, il est préconisé de privilégier les molécules ayant une demi-vie inférieure à 10 heures et sans métabolites actifs [102].

Les spécialités NUCTALON® et MOGADON® ne sont donc pas recommandées chez les personnes de plus de 65 ans. Les spécialités HAVLANE®, NOCTAMIDE®, STILNOX® et IMOVANE® peuvent être prescrites à des posologies réduites de moitié.

d. Interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des benzodiazépines et apparentés

Lors de la prise d'un hypnotique, il faut être attentif à l'association avec d'autres molécules ou substances pouvant engendrer une dépression respiratoire ou une majoration de l'effet sédatif.
Selon le *Thesaurus* de l'ANSM [103] il convient de prendre en compte toute association d'un hypnotique avec un médicament dépresseur du SNC tel que les neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les dérivés morphiniques...
Les dérivés morphiniques et la buprénorphine (SUBUTEX®) engendrent une dépression respiratoire.

La prise de clozapine (LEPONEX®) est également à prendre en compte avec les benzodiazépines, du fait d'un risque accru de collapsus avec arrêt cardiaque et respiratoire.

La prise d'alcool potentialisant l'effet sédatif, sa consommation en est donc déconseillée.

L'oxybate de sodium est également déconseillé avec le zopiclone (IMOVANE®) et estazolam (NUCTALON®) du fait de la majoration de la dépression centrale.

Les benzodiazépines et apparentés subissent des réactions de métabolisation importantes et sont substrats du cytochrome P450. Il en découle ainsi des interactions pharmacocinétiques lors d'association d'inducteur ou d'inhibiteur du cytochrome P450 et principalement le cytochrome 3A4. [104]
L'administration d'une substance inductrice de l'activité enzymatique du cytochrome P450 va augmenter l'activité enzymatique et donc le métabolisme et l'élimination du médicament.

A l'inverse, une substance inhibitrice va diminuer l'activité enzymatique du cytochrome. Il existe donc un risque d'accumulation de la molécule dans l'organisme avec augmentation des concentrations plasmatiques.

Inducteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique
Millepertuis Tabac Alcool Anti-infectieux : Rifampicine	Pamplemousse Macrolides (clarithromycine, érythromycine, télitromycine) Antifongiques azolés (kétonazole, itraconazole, voriconazole) Inhibiteur protéase boosté par ritonavir

Tableau 3 : Exemples d'inhibiteur et inducteur enzymatique du CYP450

Ces interactions concernent principalement les spécialités STILNOX® et IMOVANE®.

L'association éventuelle d'antibiotiques de la famille des macrolides, d'antifongiques azolés ou inhibiteurs de la protéase boostés par ritonavir est à prendre en compte.

L'association de rifampicine nécessite des précautions d'emploi, avec une surveillance clinique et biologique.

La prise de fluvoxamine (FLOXYFRAL®) ou ciprofloxacine (CIFLOX®), inhibiteurs du cytochrome P450 1A2, est déconseillée avec le zolpidem (STILNOX®) en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique du zolpidem (STILNOX®).

Lors de la délivrance de ce type de substance, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la vérification des associations et les mises en garde.

e. Antihistaminiques H1

L'histamine est une cytokine présente dans les mastocytes tissulaires et les basophiles circulants. Lors d'une réaction immunologique entre un allergène (antigène) et un anticorps (Ig E), l'histamine est libérée massivement. L'histamine exerce son action biologique en se fixant sur 4 types de récepteurs : les récepteurs H1 (au niveau des muscles lisses, des cellules nerveuses, des cellules immuno-inflammatoires), H2 (présent dans l'estomac, au niveau du cœur), H3 (au niveau des fibres nerveuses) et H4 (présent dans les cellules immuno-inflammatoires). [105]

Des antagonistes non compétitifs au récepteur de l'histamine ont été développés.
Les antihistaminiques H1 sont prescrits principalement dans le traitement de l'allergie. Les antihistaminiques H1 de première génération sont peu spécifiques, passent la barrière hémato-encéphalique et bloquent les récepteurs H1 au niveau du système nerveux central entrainant ainsi des propriétés sédatives. Ces propriétés sédatives ont été mises en exergue dans les années 30. Par la suite, les antihistaminiques de deuxième génération, plus spécifiques et dépourvus d'effet sédatif, ont été développés et sont privilégiés dans le traitement de l'allergie.

De part leurs propriétés sédatives, les antihistaminiques de première génération, sont indiqués dans l'insomnie occasionnelle et transitoire.
Nous distinguons :

- les phénothiaziniques disponibles uniquement sur ordonnance.
    - Alimémazine THERALENE® 5mg sous forme de comprimés, 4% sous forme de goutte
    - Prométhazine PHENERGAN® 25 mg, sous forme de comprimés

- la doxylamine de la classe des éthanolamines disponible en vente libre, sans ordonnance.
    - Doxylamine DONORMYL® 15 mg sous forme de comprimés pelliculés ou effervescents

Indication et posologie [106–108]

Ils sont indiqués pour une durée brève de 2 à 5 jours dans le cas :

- d'insomnie occasionnelle
- d'insomnie transitoire

La posologie est résumée dans le tableau ci-dessous. Les prises ont lieu 15 à 30 minutes avant le coucher. Chez le sujet âgé, ces posologies doivent être réduites de moitié.

Spécialités	**THERALENE®**	**PHENERGAN®**	**DONORMYL®**
Nombre de comprimé(s) par jour	1 à 2 comprimés de 5 mg Max : 4 comprimés	1 à 2 comprimés de 25 mg	½ ou 1 comprimé de 15 mg Max : 2 comprimés
Posologie en gouttes	5 à 20 gouttes		

Effets indésirables [106–108]

Ces médicaments ont de nombreux effets indésirables qui affectent surtout la personne âgée. Ils ne sont pas recommandés et même déconseillés chez les plus de 75 ans en raison de leur effet anticholinergique, extrapyramidaux et psycho-cognitif.

Ces effets engendrent une sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, mydriase, trouble de l'accommodation, une confusion mentale, des troubles du mouvement avec dyskinésies et incoordinations motrices.

Au niveau cardiaque, ces molécules provoquent des tachycardies, des hypotensions orthostatiques. L'alimémazine (THERALENE®) allonge l'intervalle QT, il faut être particulièrement vigilant au risque de torsade de pointe et aux interactions médicamenteuses.

L'hypotension orthostatique, la somnolence, les vertiges, les troubles de l'équilibre sont autant de facteurs qui peuvent majorer le risque de chute chez la personne âgée.

Les autres effets indésirables connus sont :

- une sédation, somnolence diurne résiduelle
- une dépression respiratoire (pour les phénothiaziniques)
- des troubles hématologiques : leucopénies, neutropénies, et de rare agranulocytose (chez les phénothiaziniques)
- dépôts brunâtres dans le coin de l'œil (pour l'alimémazine THERALENE®)
- rhabdomyolyse (pour le doxylamine DONORMYL®)

Le prométhazine PHENERGAN® et l'alimémazine THERALENE® sont également photosensibilisants et abaissent le seuil épileptogène.

Contre-indications [106–108]

La prométhazine PHENERGAN®, l'alimémazine THERALENE® et la doxylamine DONORMYL®, de part leur propriétés anticholinergiques sont contre-indiqués en cas :

- rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques
- glaucome par fermeture de l'angle

Ils sont bien évidemment contre-indiqués en cas d'allergie à la substance active ou l'un des excipients, ainsi qu'en cas d'allergie au blé pour la prométhazine PHENERGAN®.

Prométhazine PHENERGAN® et alimémazine THERALENE® sont contre-indiqués lors d'antécédent d'agranulocytose à d'autres phénotiazines.
Alimémazine THERALENE® est également contre-indiqué lors d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou dans le cas de maladies de parkinson.

Interactions [106–108]

Les propriétés anticholinergiques et alpha-adrénolytique des antihistaminiques imposent une prudence d'administration chez le sujet âgé souvent plus sensible à l'hypotension orthostatique et aux vertiges, à la constipation chronique et à une hypertrophie de la prostate. Des précautions d'emploi sont également nécessaires chez le sujet cardiaque et polymédiqué.

Chez les personnes présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère, une adaptation posologique est nécessaire en raison de la diminution de la clairance responsable de l'allongement de la demi-vie et donc de l'accumulation du principe actif dans l'organisme.

L'alimémazine (THERALENE®) peut avoir des interactions avec d'autres médicaments torsadogènes. Les médicaments allongeant l'intervalle QT sont, entre autres, les anti-arythmiques, les neuroleptiques, le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®), l'hydroxyzine (ATARAX®), la chloroquine, certains antibiotiques. Les médicaments bradycardisants ou entrainant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) favorisent également le risque de torsades de pointes.

<table>
<tr><th>Spécialités</th><th>A prendre en compte</th><th>Précaution d'emploi</th><th>Déconseillé</th></tr>
<tr><td>THERALENE®</td><td>Anticholinestérasique : antagonisme d'action

Médicaments dépresseurs du SNC, hypnotiques ou sédatifs : majoration dépression centrale et respiratoire

Morphiniques : akinésie colique et constipation sévère

Médicaments atropiniques : majoration EI, poussée aigue de glaucome</td><td rowspan="3">Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateur d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique.

Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants : diminution de l'absorption, prise à 2 heures de distance des autres médicaments</td><td>Alcool : potentialisation effet sédatif

Médicaments ayant une réaction antabuse avec l'alcool : rougeur, chaleur, vomissements et tachycardie sont les signes d'un effet antabuse

Médicaments sédatifs : majoration dépression centrale</td></tr>
<tr><td>PHENERGAN®</td><td>Médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque convulsions

Médicament abaissant la pression artérielle ou à l'origine d'une hypotension, bétabloquant : potentialisation risque d'hypotension orthostatique

Dapoxétine : potentialisation EI type vertiges, syncopes

Orlistat : échec thérapeutique</td><td>Alcool : potentialisation effet sédatif

Oxybate de sodium : majoration dépression centrale</td></tr>
<tr><td>DONORMYL®</td><td>Médicaments atropiniques
Médicaments sédatifs ou hypnotiques
Comprimés effervescents et régime hyposodé</td></tr>
</table>

* EI = Effets indésirables

- Les traitements dépresseurs du SNC sont : les antidépresseurs sédatifs, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les dérivés morphiniques.
- Les traitements abaissant le seuil épileptogène sont : les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, les neuroleptiques, le tramadol, les fluoroquinolones.

La doxylamine (DONORMYL®) et l'alimémazine (THERALENE®) sont susceptibles d'aggraver un syndrome d'apnée du sommeil préexistant.

En conclusion, les antihistaminiques H1 en raison de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses ne sont pas recommandés chez la personne âgée. Ils figurent sur la liste de Laroche en tant que prescriptions inappropriées chez le sujet de plus de 75 ans. Dans le cadre de l'insomnie, pour ce type de population, on préférera les benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte et à la posologie réduite de moitié par rapport aux doses préconisées chez l'adulte jeune.
En tant que pharmacien à l'officine, compte tenu que la doxylamine (DONORMYL®) est en vente libre et en raison de ses propriétés anticholinergiques, nous avons un devoir d'information et de prévention principalement chez la personne âgée que nous aiguillerons vers d'autres alternatives.

f. Traitement en perspective : Antagoniste à l'orexine

Depuis la fin des années 80, avec l'arrivée sur le marché des apparentés Z il n'y a pas eu d'autres innovations majeures. Il faudra attendre 1998, avec la découverte par De Lecea et Sakurai simultanément, du système hypocrétinergique pour explorer une nouvelle voie de recherche [109]. Contrairement aux hypnotiques existants, qui ont une action dans l'induction du sommeil, ces nouvelles molécules agissent en désactivant la veille.
Les hypocrétines 1 et 2, également appelées orexines A et B, sont des neuropeptides sécrétés par les neurones à orexines, localisés dans l'hypothalamus. Indépendamment du rôle sur la stimulation de l'appétit (effet orexigène) de l'orexine, ces neuropeptides sont également impliqués dans la régulation de l'état d'éveil et de la vigilance. Les différentes recherches ont permis de mettre en évidence l'absence ou très faible taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien du sujet narcoleptique. L'hypocrétine/orexine constitue un biomarqueur

diagnostic dans la narcolepsie. [110] Ce lien entre le faible taux d'orexine et la narcolepsie a conduit à d'autres études qui ont confirmé que l'activité des neurones à orexine augmente durant les phases d'éveil et diminue durant le sommeil. Les résultats de ces travaux permettent d'envisager de nouvelles utilisations dans le traitement de l'insomnie en bloquant les récepteurs à hypocrétine/orexine.

Une nouvelle classe de médicaments, les antagonistes à orexine, est en cours d'étude et semble prometteuse dans le traitement de l'insomnie. En effet, ils pourraient permettre un meilleur rapport bénéfice/risque en diminuant la somnolence diurne, les troubles cognitifs et la dépendance. [110]

Plusieurs antagonistes des 2 récepteurs à l'orexine, appelés DORA, ont été conçus. Les premiers essais cliniques sur l'almorexant ont commencé en 2007 mais ont été stoppés en phase III. D'autres DORA ont fait l'objet d'étude, le suvorexant (BELSOMRA®) [111] fut le premier a être commercialisé dès 2014 au Japon, puis en 2015 aux Etats-Unis, 2016 en Australie et en 2018 au Canada. Le lemborexant (DAYVIGO®), en 2020, a été approuvé aux Etats-Unis, Japon, Canada et Hong Kong [112]. Il s'agit de comprimés à prendre 30 minutes avant le coucher et un délai de 7 heures doit être respecté avant de reprendre une activité [113]. Deux autres DORA (seltorexant, daridorexant) sont en cours d'étude en phase III.

Des études cliniques ont montré des résultats positifs du suvorexant chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Les autorités américaines ont approuvé le traitement par suvorexant dans l'insomnie du patient atteint d'Alzheimer légère à modérée. [110]

Le daridorexant est la molécule étudiée pour le marché européen. Une demande d'AMM a été soumise à l'agence européenne des médicaments (EMA) en mars 2021 suite aux résultats positifs des études cliniques de phase II et III [114]. Parmi les 1850 participants de 18 pays des 2 études pivots de phase III, 40% étaient âgés de plus de 65 ans [115]. Le daridorexant est un antagoniste puissant et sélectif du double récepteur à l'orexine qui permet de réduire l'éveil hyperactif. Les résultats des études démontrent qu'il est bien toléré, apporte une amélioration significative sur la durée et qualité du sommeil et surtout une amélioration du fonctionnement diurne, l'absence d'effet rebond et de symptômes de sevrage à l'arrêt. Ces améliorations le démarquent des traitements existants. [114,115]

g. Traitement étiologique de l'insomnie

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'insomnie peut être liée à différentes causes. Il apparait donc important de les identifier afin de les traiter et d'optimiser la prise en charge de l'insomnie. Les causes organiques telles que la douleur et les causes psychiatriques sont à prendre en considération dans la stratégie thérapeutique.
Nous présenterons les traitements spécifiques proposés lors de la prise en charge d'un SAHOS ou d'un SJSR. Puis nous évoquerons également 2 classes de médicaments qui traitent l'anxiété et la dépression souvent cause d'insomnie : les anxiolytiques et les antidépresseurs.

Traitements proposés pour le SAHOS [1][116]

Les règles hygiéno-diététiques et d'hygiène du sommeil, que nous avons citées précédemment, vont pouvoir être abordées et détaillées. Une perte de poids sera conseillée aux personnes en situation d'obésité.

Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour la prise en charge du SAHOS. Les alternatives thérapeutiques reposent sur l'utilisation de dispositifs médicaux ou la chirurgie.

- Dispositifs médicaux :
    - Appareillage de ventilation par pression positive continue : il s'agit d'un appareil muni d'un tuyau et d'un masque avec un harnais, prescrit par un spécialiste, que le dormeur portera durant sa nuit. Cet appareil va lui permettre de maintenir l'ouverture des voies respiratoires supérieures en propulsant une pression d'air préréglée.
    - Orthèse d'avancée mandibulaire : il s'agit de gouttières modelées sur les dents du patient qui vont permettre de maintenir la mâchoire inférieure en avant ainsi la langue se positionnera en avant et le fond de la gorge sera dégagé afin de libérer les voies aériennes supérieures.
- Chirurgie :
    - ablation des amygdales et végétations,
    - modelage de la luette, du palais mou, du pharynx,
    - ostéotomie maxillo-mandibulaire.

Traitements proposés pour le SJSR

Dans la prise en charge du SJSR, il est primordial de sensibiliser le patient sur les mesures hygiéno-diététique du sommeil, en évitant par exemple de consommer des excitants et de l'alcool et en pratiquant une activité physique modérée. Afin d'amoindrir les impatiences, nous pouvons conseiller au patient d'appliquer des compresses froides ou chaudes, d'effectuer des étirements, de la relaxation, des massages. Des tâches qui stimulent l'activité cérébrale et qui mobilisent l'attention lors des moments de repos permettent également d'atténuer les symptômes ou de limiter leurs apparitions. [117]

Il est essentiel de traiter les causes ou les facteurs favorisant l'apparition de ces symptômes.

En fonction de la sévérité de ces troubles, des traitements sont mis en place par un médecin spécialiste. Le traitement peut être occasionnel pour les formes légères ou quotidien pour les formes les plus sévères. [1]

Les classes de médicaments utilisées sont [5] :

- les agonistes dopaminergiques : ropinirole (Requip®), pramipexole (Sifrol®), rotigotine (Neupro®, patch)
- certains antiépileptiques (hors AMM) : gabapentine (Neurontin®), prégabaline (Lyrica®)
- opioïdes (hors AMM) : paracétamol-codéiné, dérivés morphiniques
- benzodiazépines (hors AMM) : clonazépam (Rivotril®)

Anxiolytiques

Si l'anxiété est à l'origine de l'insomnie, des anxiolytiques peuvent être proposés. Il existe les anxiolytiques GABAergiques (les benzodiazépines) et les anxiolytiques non GABAergiques.

Les benzodiazépines à visée anxiolytique sont potentialisateurs du récepteur GABA et possèdent les 5 propriétés pharmacologiques communes aux benzodiazépines. Elles présentent donc un effet sédatif.

Au niveau réglementaire, la prescription des anxiolytiques est limitée à 12 semaines avec diminution progressive des doses.

Les benzodiazépines qui ont une indication dans l'anxiété sont regroupées dans le tableau suivant (selon les RCP et le VIDAL®) :

DCI	**Spécialité**	**Posologie habituelle**	**Demi-vie**	**Métabolite actif cliniquement pertinent**
Alprazolam	***Xanax®*** 0,25 ou 0,5 mg	1 à 2 mg /24h Dose max : 4 mg/j	10 à 20 h	Non
Bromazépam	***Lexomil®*** 6 mg	6 à 18 mg /24h jusqu'à 36 mg/j en hospitalisation	20 h	Non
Chlorazépate	***Tranxène®*** 5, 10 ou 20 mg	5 à 90 mg /24h max	30 à 150 h	**Oui** Desméthyldiazépam puis oxazépam
Clobazam	***Urbanyl®*** 5, 10 ou 20 mg	5 à 30 mg /24h jusqu'à 120 mg en hospitalisation	20 h	**Oui** N-desméthylclobazam puis 4-hydroxy-N-desméthylclobazam
Clotiazepam	***Veratran®*** 5 ou 10 mg	10 à 30 mg /24h	4 h	Non
Diazépam	***Valium®*** 2, 5 ou 10 mg Solution buvable 1%	5 à 20 mg /24h psychiatrie : 20 à 40 mg /24h	32 à 47 h	**Oui** Desméthyldiazépam puis oxazépam et temazépam

Loflezepate	***Victan®*** 2 mg	1 à 3 mg /24h en une ou plusieurs prises	77 h	Non
Lorazépam	***Temesta®*** 1 ou 2,5 mg	2 à 4 mg /24h psychiatrie : 5 à 7,5 mg /24h	10 à 20 h	Non
Nordiazépam	***Nordaz®*** 7,5 ou 15 mg	7,5 à 15 mg /24h en prise unique le soir	30 à 150 h	**Oui** oxazépam
Oxazépam	***Seresta®*** 10 ou 50 mg	20 à 60 mg /24h psychiatrie ou forme sévère : 25 à 150 mg /24h	8 h	Non
Prazépam	***Lysanxia®*** 10 ou 40 mg solution buvable 15mg/ml	10 à 30 mg /24h soit 20 à 60 gouttes psychiatrie : 20 à 60 mg /24h	30 à 150 h	**Oui** 3-OH-prazépam

Chez le patient âgé, il est recommandé de réduire de moitié les posologies de la dose indiquée chez l'adulte. Les benzodiazépines privilégiées chez le sujet âgé sont celles ayant une demi-vie inférieure à 20 heures et sans métabolite actif. Ainsi, oxazépam (SERESTA®), clotiazépam (VERATRAN®), alprazolam (XANAX®) et lorazépam (TEMESTA®) sont à utiliser de préférence. Les autres molécules sont déconseillées en raison du temps d'accumulation important dans l'organisme. De plus, certaines molécules avec l'addition de métabolites actifs peuvent avoir une demi-vie beaucoup plus longue que la molécule mère.

Les effets indésirables, contre-indications et interactions sont similaires aux benzodiazépines à visées hypnotiques.

Parmi les anxiolytiques non GABAergiques, nous pouvons citer l'hydroxyzine (ATARAX®) qui peut être prescrite lorsque l'utilisation de benzodiazépine est contre-indiquée.

L'hydroxyzine (ATARAX®) [118] est un antihistaminique qui agit par antagonisme au niveau des récepteurs H1 centraux et périphériques. Elle est indiquée dans les manifestations mineures de l'anxiété mais également dans l'urticaire et en prémédication à l'anesthésie générale.

Dans le cas de l'anxiété, la posologie est de 50 mg à 100 mg par jour soit 2 à 4 comprimés maximum. Chez le sujet âgé, la posologie maximum est de 50 mg en raison de la diminution de l'élimination de l'hydroxyzine (ATARAX®) et donc du risque de majoration des effets indésirables. La posologie est également réduite de moitié chez l'insuffisant hépatique ou rénal sévère.

Les effets indésirables sont notamment liés aux propriétés anticholinergiques, à l'allongement de l'intervalle QT et à la sédation.

Les contre-indications sont :

- Hypersensibilité à la substance ou excipients
- Glaucome par fermeture de l'angle
- Rétention urinaire liée à un trouble urétroprostatique
- Présence d'un allongement de l'intervalle QT ou de facteurs favorisants
- Porphyrie

L'hydroxyzine (ATARAX®) est utilisée chez l'enfant dans l'insomnie d'endormissement mais n'est pas adaptée dans les insomnies en relation avec un trouble neurologique, certaines étiologies organiques (SAHOS, RGO…), et psychiatriques.
De plus, l'hydroxyzine (ATARAX®) n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison de la durée d'élimination qui est de 13 à 20 heures chez l'adulte et passe à 29 heures chez le sujet âgé, majorant le risque d'effets indésirables [118]. L'hydroxyzine (ATARAX®) figure sur la liste de Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de plus de 75 ans en raison de ses effets anticholinergiques. Face à une prescription

d'hydroxyzine (ATARAX®) pour un patient âgé, le pharmacien doit porter une attention particulière à la posologie utilisée et sur les éventuelles interactions médicamenteuses en raison du risque de torsades de pointes. Il doit également questionner le patient afin de recherche la présence d'effets indésirables anticholinergiques (constipation, sécheresse, rétention urinaire…) qui pourraient nécessiter un arrêt de traitement ou une prise en charge spécifique.

Antidépresseurs

L'insomnie peut être un symptôme de la dépression mais aussi un facteur déclenchant. Dans ces cas un antidépresseur est prescrit, il en existe plusieurs types :

- Les imipraminiques : inhibent les transporteurs pré-synaptiques de la sérotonine et de la noradrénaline de manière peu sélective
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : bloquent de manière sélective la recapture de la sérotonine en inhibant le transporteur de la sérotonine
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et sérotonine (IRSNA) : inhibent à la fois le transporteur de la sérotonine et de la noradrénaline
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : inhibent la monoamine-oxydase qui est l'enzyme chargée de la dégradation des monoamines
- autres :
    - antagoniste des récepteurs alpha-2 adrénergique : antagoniste des récepteurs noradrénergique pré-synaptiques (mirtazapine NORSET®, miansérine)
    - agoniste des récepteurs mélatoninergiques : permet de resynchroniser les rythmes circadiens (agomélatine VALDOXAN®)
    - activation des cellules pyramidales de l'hippocampe (tianeptine STABLON®)

Certaines de ces molécules, outre leur action antidépressive, sont également prescrites pour les troubles anxieux et certains types de douleurs. Les antidépresseurs tels que amitriptyline (LAROXYL®), doxépine (QUITAXON®), miansérine, mirtazapine (NORSET®), par leur action sédative, sont aussi utilisés dans l'insomnie [39]. Cependant leur efficacité n'est pas démontrée chez le sujet non déprimé. Compte tenu des nombreux effets indésirables (effets

anticholinergiques, toxicité cardiaque, hypotension orthostatique…) de ces molécules, elles sont réservées pour le traitement de l'insomnie du sujet dépressif.

Au niveau du sommeil, les antidépresseurs semblent normaliser certains paramètres souvent altérés chez la personne déprimée et resynchroniser l'horloge biologique. De façon générale, les antidépresseurs vont permettre de diminuer les éveils nocturnes et augmenter le sommeil lent profond. Ils allongent la latence et réduisent le temps de sommeil paradoxal. [76]

En raison de leurs effets indésirables, les imipraminiques sont à éviter chez le sujet âgé [60]. Lors de la prise en charge d'une dépression, les molécules à privilégier en première intention sont les ISRS et les IRSNA [119]. En début de traitement, une benzodiazépine peut être associée à un antidépresseur afin de réduire l'anxiété, l'agitation et améliorer le sommeil.

D. Alternatives thérapeutiques

a. Mélatonine

La mélatonine est retrouvée dans de nombreuses spécialités disponibles sous forme de médicament, préparation magistrale ou compléments alimentaires.

La mélatonine est un synchroniseur endogène intervenant dans la régulation des rythmes circadiens du sommeil. Elle permet de réduire le temps de latence d'endormissement, favorise le sommeil léger et permet de maintenir le sommeil. La sensation de sommeil survient généralement 2 heures après le début de la sécrétion de mélatonine. Avec l'avancée dans l'âge, une désynchronisation et une baisse de la sécrétion de mélatonine s'installent. [120]

Un médicament à base de mélatonine dosée à 2 mg, CIRCADIN®, indiqué dans le traitement de l'insomnie primaire chez les personnes âgées de plus de 55 ans, a obtenu une AMM le 29 juin 2007. [74] [121]
CIRCADIN® est à prescription médicale obligatoire, non pris en charge par la sécurité sociale.

La demi-vie de la mélatonine est relativement courte, 30 à 50 minutes.[120] Le CIRCADIN® est donc commercialisé sous forme à libération prolongée (LP) afin de libérer progressivement la mélatonine au cours de la nuit et de mimer la sécrétion physiologique de mélatonine.
Il est recommandé de prendre un comprimé après le repas, 1 à 2 heures avant l'heure du coucher.

Des études sur l'efficacité de la mélatonine ont été réalisées.
Lemoine *et al* ont évalué l'efficacité de la mélatonine sur 3 semaines, dans une étude contrôlée versus placebo, publiée en 2007, chez 170 personnes de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. Une amélioration de la qualité du sommeil et du comportement au matin a été constatée chez 47% des patients sous mélatonine contre 27% du groupe placebo ($p < 0,01$). [122]
Une deuxième étude réalisée sur 354 patients, par Wade *et al*, montre une amélioration de la qualité du sommeil et du comportement au réveil chez 26% des patients sous mélatonine LP contre 15% des patients sous placébo ($p = 0,014$) ; et une réduction de la latence d'endormissement, moins 24,3 minutes pour les patients sous mélatonine contre 12,9 minutes pour le groupe placébo ($p = 0,028$). [123][124]
Selon la HAS, l'efficacité reste modeste. La Commission de Transparence lui a attribué un SMR insuffisant, le CIRCADIN® n'est donc pas remboursé.

En 2010, une étude randomisée en double aveugle, réalisée par Wade *et al* sur 791 personnes âgées de 18 ans à 80 ans cherche à évaluer l'efficacité et la tolérance de la mélatonine pendant une période de 6 mois. Cette étude confirme que les effets sur la latence d'endormissement et la qualité du sommeil ont été maintenus et améliorés dans le temps sans démontrer de signe de tolérance lors de la prise de mélatonine au long cours.
La durée de la prise de CIRCADIN® a donc été étendue de 3 semaines à 13 semaines. La mélatonine peut être une alternative intéressante dans le cas d'insomnie chronique. [125]

Les effets indésirables sont très hétérogènes : somnolence, troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, troubles hépatiques, troubles cutanés… Cependant, la mélatonine est globalement bien tolérée.

L'ANSES [126] émet des recommandations d'utilisation. La prise de mélatonine est déconseillée aux :

- femmes enceintes et allaitantes
- enfants et adolescents
- personnes ayant des maladies inflammatoires ou auto-immunes
- personnes exerçant une activité nécessitant une vigilance soutenue

Un avis médical est recommandé pour les patients épileptiques, asthmatiques, souffrant de troubles de l'humeur ou du comportement ainsi qu'aux personnes ayant un traitement médicamenteux.

La mélatonine, fortement métabolisée au niveau hépatique, est déconseillée aux insuffisants hépatiques. Il convient d'être vigilant avec les inducteurs, inhibiteurs ou substrats enzymatiques de ces cytochromes en particulier le CYP1A2. Des interactions pharmacocinétiques lors de l'administration concomitante d'autres médicaments dont les anti-vitamines K (AVK) et les antidépresseurs sont possibles. [22,127]

Il existe de nombreuses spécialités à base de mélatonine, dosées à moins de 2 mg, seule ou associée à des vitamines, minéraux, plantes à visée anxiolytique ou apaisante. Lors de la délivrance, afin d'optimiser l'utilisation de ces compléments alimentaires, le pharmacien doit veiller au respect des recommandations émises par l'ANSES.

Spécialité	Composition	Posologie
Le sommeil totum®	Pour 2 gélules : Mélatonine 1mg Extrait sec Valériane 360 mg Extrait sec Aubépine 100 mg Huile essentiel petit grain bigarade 30mg	2 gélules à prendre le soir, au coucher
Chronobiane immédiat® Spray	Pour 1 pulvérisation : Mélatonine 500µg Extrait d'aubépine 4,9mg	2 pulvérisations au coucher 1 pulvérisation en cas de réveil Peut être utilisé pour les décalages horaires
Chronobiane® LP 1mg	Mélatonine 1 mg Magnésium 150 mg Vitamine D3 10 µg Vitamine E 1,8 mg	1 comprimé à prendre 1 heure avant le coucher sommeil fragmenté
Chronobiane® LP 1,9 mg	Mélatonine 1,9 mg	1 comprimé une heure avant le coucher
Euphytose nuit®	Mélatonine 1 mg Extrait de passiflore 500 mg	1 comprimé 30 min à 1 heure avant le coucher
Euphytose nuit® sachet	Mélatonine 1 mg Feuille d'oranger amer 490 mg Tilleul, Camomille, menthe poivrée, sauge	1 sachet infusé dans 200 ml d'eau chaude
Chronodorm Flash® Spray	Pour 6 pulvérisations : Mélatonine 1,9 mg Hydrolat d'oranger 300 mg Extrait de mélisse 9 mg Extrait de camomille 9mg Vitamine B6 1,54mg	Pour un endormissement plus rapide 4 à 6 pulvérisations 30 min avant le coucher Décalage horaire : 2 pulvérisations la veille du départ, le jour d'arrivée et quelques jours après

Tableau 4 : Exemples de compléments alimentaires à base de mélatonine (liste non exhaustive)

b. Phytothérapie

La phytothérapie vient du grec *« phyton »* qui signifie plante et de *« therapeia »* signifiant soigner. C'est une thérapeutique utilisée depuis des millénaires et très répandue dans le monde. De nos jours en Occident, de plus en plus de personnes s'orientent vers des médecines plus naturelles présentant moins d'effets indésirables.

L'OMS et la Commission européenne ont créé des organismes (Commission E et Escop) chargés de recenser les usages traditionnels de plantes médicinales et de les valider sur le plan scientifique.

Sur le site de l'ANSM, [128] se trouve la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française. Depuis 2013, cette liste est divisée en 2 :

- liste A : 425 plantes médicinales utilisées traditionnellement dont 277 font partie du monopole pharmaceutique et 148 sont sorties de ce monopole
- liste B : 137 plantes dont les effets indésirables sont supérieurs aux bénéfices

La phytothérapie peut présenter une alternative intéressante dans les troubles du sommeil et plus particulièrement chez le patient âgé, compte tenu d'une meilleure tolérance et du moindre risque d'accoutumance. Cependant, tout ce qui est naturel n'est pas inoffensif ; certains principes actifs, mêmes naturels, peuvent conduire à des interactions médicamenteuses et une dérégulation d'un traitement chronique.
Dans cette thérapeutique, le pharmacien d'officine a un rôle primordial de conseils et d'informations lors de la délivrance de ces produits en vente libre.

Nous allons nous intéresser aux plantes les plus fréquemment retrouvées dans les compléments alimentaires visant l'amélioration du sommeil.

La valériane, Valeriana officinalis [129]

La valériane est une plante herbacée qui pousse dans les lieux humides. Elle est également appelée « herbe à chat » en raison de l'odeur qui se dégage de la racine séchée, une odeur désagréable mais qui attire les chats.

Hippocrate préconisait déjà la valériane dans le traitement de l'insomnie. Les romains l'utilisaient pour lutter contre les palpitations cardiaques. Elle était également employée dans l'épilepsie par les Amérindiens, fin du XVIème siècle.

Figure 25 : La valériane [130]

La drogue végétale utilisée est la racine séchée. Elle possède des propriétés sédatives et antispasmodiques.

Composition : La racine est riche en huile essentielle composée d'acide valérénique (sesquiterpènes) et valépotriates (dérivés monoterpènes). Elle contient également des alcaloïdes, lignanes, flavonoïdes et acides phénols.

Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais les composants présenteraient une affinité au niveau du récepteur GABA, lui conférant des propriétés anxiolytiques et sédatives.
La valériane est utilisée pour traiter les symptômes légers d'anxiété, nervosité et insomnie. Elle améliore la qualité du sommeil en favorisant l'endormissement et diminuant les réveils nocturnes.

Une étude observationnelle réalisée en France entre septembre 2016 et janvier 2017, étudie l'association eschscholtzia/valériane dans l'insomnie d'ajustement [131]. Les propriétés de l'eschscholtzia seront abordées ultérieurement. L'eschscholtzia a pour particularité

d'intensifier les effets de certaines plantes dont la valériane. 36 patients, essentiellement des femmes, ont été recrutés par des médecins généralistes, 22 d'entre eux ont terminé l'étude. Pendant 4 semaines, l'association eschscholtzia/valériane leur a été administrée tous les soirs. Les résultats démontrent une amélioration significative de l'efficacité du sommeil (temps total de sommeil x 100 / temps au lit) passant de 78,4% ± 12,5 la première semaine à 84,6% ± 10,2 la quatrième semaine. Un seuil d'efficacité de sommeil de 85% est considéré comme « normal ». On observe une diminution de 30% du score d'indice de gravité de l'insomnie et de 50% du score d'anxiété ainsi qu'une baisse significative de 25 minutes du nombre et de la durée des réveils nocturnes. La durée totale du sommeil, quant à elle, s'est allongée de 36 minutes. Cependant, il n'a pas été observé d'amélioration significative de la latence d'endormissement et l'absence du groupe témoin constitue une limite dans l'appréciation des résultats de l'étude.
Les études sur la valériane sont nombreuses, une méta-analyse [132] sur 16 essais randomisés, comprenant 1093 patients, suggèrent une amélioration de la qualité du sommeil. Toutefois, ces études comportent de nombreux biais et problèmes de méthodologie.

La valériane est plutôt bien tolérée, et est utilisée depuis des décennies dans les troubles du sommeil.

Des précautions sont à prendre : la valériane augmente le risque hémorragique (attention aux personnes sous anticoagulants) et diminue l'absorption du fer. En association avec des plantes ou des médicaments hépatotoxiques, la valériane majore le risque de toxicité au niveau du foie. Par ses propriétés sédatives, la valériane associée à des psychotropes potentialise le risque de somnolence.

Passiflore, Passiflora incarnata

La passiflore est une plante grimpante originaire du Mexique et du Sud-Est des Etats-Unis. Les Aztèques utilisaient la passiflore pour ses propriétés sédatives.

Figure 26 : La passiflore [133]

La drogue végétale utilisée : « les parties aériennes séchées fragmentées ou coupées ».

Composition : possède des alcaloïdes (bêtacarbolines), flavonoïdes, maltol. Ces substances sont responsables des propriétés sédatives et agissent sur le système GABAergique. La passiflore permet un sommeil réparateur notamment chez les personnes ayant des difficultés à se rendormir lors de réveils pendant la nuit.

Elle est traditionnellement utilisée dans l'insomnie, les manifestations d'anxiétés et les palpitations. Elle est très souvent associée à d'autres plantes sédatives.

Les interactions médicamenteuses ressemblent beaucoup à celles de la valériane :

- augmentation du risque hémorragique sous anticoagulant (AVK, anticoagulants oraux direct, héparines)
- interaction avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de somnolence (benzodiazépines, antidépresseurs, antiépileptiques, opiacés …)

Chez les personnes ayant un problème hépatique ou prenant des médicaments hépatotoxiques la prise est déconseillée, un avis médical est indispensable. [133,134]

Aubépine, Crataegus laevigata

L'aubépine est un arbrisseau épineux aux petites fleurs odorantes.

Figure 27 : L'aubépine [135]

Drogue végétale : rameaux florifères séchés.

Composition :

- huile essentielle HE (aldéhyde anisique) responsable de l'odeur agréable
- des polyphénols
    - oligomères procyanidoliques ou proanthocyanidols
    - flavonoides : hyperoside, vitexine
    - acides phénols
- amines aromatiques

L'aubépine possède à la fois des propriétés au niveau du cœur (inotrope +, chronotrope -, spasmolytique et anti-arythmique) et du système nerveux central (sédative et spasmolytique). Elle est ainsi utilisée dans l'éréthisme cardiaque, palpitations liées à la nervosité et dans les troubles légers du sommeil.

L'aubépine ne doit pas être administrée chez un patient ayant des problèmes au niveau cardiaque sans l'avis d'un médecin. [136,137]

Mélisse, Melissa officinalis

La mélisse est retrouvée dans des climats tempérés, originaires d'Asie mineure (Turquie et pourtour méditerranéen). Au temps d'Hippocrate, on l'utilisait pour apaiser les troubles nerveux et l'anxiété. Les Arabes l'ont utilisée comme antispasmodiques. Les Européens comme digestif calmant et antiviral.

Figure 28 : La mélisse [138]

Ce sont les feuilles de mélisse qui sont utilisées. Lorsqu'on les froisse, elles ont une odeur agréable, citronnée liée à la présence de l'huile essentielle.

Composition : aldhéhydes terpéniques, alcools terpéniques, sesquiterpénes

L'absorption du fer est diminuée par la mélisse du fait de la présence de tanins. [139,140]

Eschscholtzia, Eschscholtzia californica [141]

L'eschscholtzia, également appelé pavot de Californie, est une plante annuelle vivace originaire de Californie et a été introduite en Europe comme plante ornementale. Elle était employée par les Amérindiens pour soulager les céphalées et les douleurs dentaires.
Le Pavot de Californie appartient à la même famille que celle du coquelicot dont les propriétés sont proches. Par sa composition riche en alcaloïdes, des vertus relaxantes, hypnotiques sont reconnues.

Figure 29 : L'eschscholtzia [141]

La drogue végétale = les sommités fleuries.

Composition : les alcaloïdes sont les composants principaux dont la pavine, l'eschscholtzine, californidine. Des flavonoïdes et phytostérols sont également présents.

Le Pavot de Californie possède des propriétés hypnotiques, anxiolytiques et antispasmodiques.
Il améliore la qualité du sommeil en agissant sur la phase d'endormissement, les réveils nocturnes et précoces ainsi que les cauchemars. Il agit également sur le stress et la nervosité pouvant être à l'origine de l'insomnie.

Tilleul, Tilia sp

Le tilleul se trouve dans les zones tempérées de l'hémisphère Nord. Les infusions de tilleuls sont communément préconisées pour ses vertus relaxantes.

Figure 30 : Le tilleul [142]

Ce sont les inflorescences qui constituent la partie utilisée pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques.

Composition :

- polyphénols
    - flavonoïdes : hétérosides du quercétol et du kaempférol
    - proanthocyanidols
    - acides phénoliques
    - tanins
- mucilages
- HE 0,02 à 0,1% riche en composés mono et sesquiterpènes

Les inflorescences de tilleul sont traditionnellement utilisées dans le « traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment dans les troubles du sommeil ».

Le tilleul ne présente pas de contre-indication ou d'interaction connu à ce jour. [143]

c. L'aromathérapie

L'aromathérapie est une thérapeutique à partir d'huile essentielle (HE). Selon la pharmacopée européenne une HE est « un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entrainement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ». Le pharmacien doit veiller au respect des recommandations sur les critères de qualité, émises par l'ANSM, lors de la production des HE afin d'assurer leur qualité et leur sécurité d'emploi. [144]
Les HE sont conservées dans des flacons en verres teintés et à température ambiante car elles sont sensibles à la lumière, la chaleur ainsi que l'oxygène de l'air.

Il existe différentes voies d'administration pour les HE [145] ; les principales utilisées et conseillées en officine sont :

- la voie orale : les HE présentent une grande disponibilité. Elles sont disponibles sous forme de capsules, gélules ou sous forme liquide. Dans ce dernier cas, il est conseillé de prendre 1 à 2 gouttes 3 fois par jour sur un comprimé neutre, du sucre ou un support semi-solide (miel, yaourt, pain…)
- la voie cutanée : les HE ont une bonne absorption et diffusion au niveau de la peau par leur caractère lipophile et le faible poids moléculaire. Elles vont s'appliquer en regard du symptôme (exemple sur la colonne vertébrale pour le système nerveux). Il convient de diluer 20% d'HE dans 80% d'huile végétale. Cependant certaines HE telles que la lavande, l'arbre à thé peuvent être utilisées pures sur une petite surface. Après utilisation, il est recommandé de se laver les mains. Certaines HE pourront être utilisées dans un bain, associées avec des bases hydro-dispersantes (Labrafil, Solubol, Disper). Les bains aromatiques peuvent être utilisés pour se détendre ; afin de conserver au mieux les vertus calmantes des HE employées, il est conseillé de ne pas se rincer à la sortie du bain.
- la voie olfactive par inhalation ou diffusion : de par leur caractère volatile, les HE peuvent être utilisées par inhalation ou diffusion. Cependant, il faut être prudent car certaines HE ne sont pas conseillées par diffusion. L'odeur de l'HE et les goûts personnels sont à prendre en considération lors du conseil au patient. La fragrance de l'HE est captée par des neurorécepteurs olfactifs et envoyée au niveau du système limbique du cerveau, siège des émotions, de la mémoire et des comportements. La

stimulation du système limbique entraine la sécrétion de substances chimiques agissant sur les troubles nerveux et psychologiques tel que l'insomnie et l'anxiété. [146,147]

Chaque HE a ses propres voies d'administration. Il est du rôle du pharmacien de conseiller et d'informer sur les modalités d'utilisations, les précautions d'emploi, et les interactions médicamenteuses des HE. Suivant la posologie, la durée d'utilisation et la voie d'administration utilisée, certains composants des HE peuvent présenter une toxicité.

Précaution d'emploi chez la personne âgée [148] [149] :
Il est recommandé avant toute utilisation de réaliser un test allergique en appliquant 1 à 2 gouttes d'HE au niveau du pli du coude et d'observer la réaction 20 minutes après.
Les HE sont déconseillées chez les patients asthmatiques notamment lors d'utilisation par voie olfactive.
Elles sont également déconseillées chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions, car certains composants diminuent le seuil épileptogène ou peuvent présenter des effets neurotoxiques comme les cétones ou ether-oxydes.
Certaines HE, notamment les essences de citrus sont extrêmement photosensibilisantes, il est donc important de prévenir le patient de ne pas s'exposer au soleil durant 8 heures après application.
Les huiles essentielles à phénols sont hépatotoxiques, la posologie se limite à 1 goutte 3 fois par jour. On conseille de les diluer dans une huile végétale hépato-protectrice.

L'utilisation des HE ne doit pas être continue, le patient doit réaliser des fenêtres thérapeutiques en les utilisant soit 5 jours sur 7 soit 3 semaines puis 1 semaine de pause.

L'aromathérapie est une thérapeutique intéressante dans la prise en charge du patient insomniaque, et peut s'avérer une alternative aux benzodiazépines. Elle peut être proposée en première intention, chez le patient dont les symptômes ne nécessitent pas de consultation médicale et adepte de produits naturels. Les HE notamment d'agrumes, lavande vraie, camomille noble reconnues pour leurs propriétés sédatives et relaxantes sont recommandées dans le cas d'insomnie, en tenant compte des précautions d'emploi de chacune. Les voies d'administration privilégiées en cas d'insomnie sont la diffusion, la voie cutanée et le bain

aromatique qui procurent un état de bien-être avant le coucher. Il est donc primordial que la fragrance de l'HE soit au goût du patient.

Une méta-analyse réalisée par Gong *et al*, [150] étudie l'effet de l'aromathérapie sur l'anxiété à travers 32 essais de 1994 à 2019. Les effets de l'aromathérapie ont été évalués dans 25 essais par voie inhalée et dans 7 essais par massage. Différentes HE ont été utilisées selon les essais (lavande, bigaradier, bergamote, orange douce, rose, camomille romaine, pamplemousse, héliotropine) avec des dosages variant de 2 à 20 gouttes. Bien que certaines études présentent des biais et peuvent être critiquables, il résulte un bénéfice significatif à court terme des HE sur le soulagement des troubles anxieux. Cependant, des études supplémentaires sur la posologie seraient nécessaires.

Nous allons présenter quelques HE pouvant être conseillées en officine. [145]

Camomille romaine ou camomille noble [151]

Figure 31 : La camomille romaine ou noble [151]

L'HE de camomille romaine est extraite à partir des fleurs. Elle est composée principalement d'esters terpéniques (80%-90%) et de cétones notamment la pinocarvone dont la concentration est un des critères qualité à vérifier car elle est neurotoxique.

La camomille est utilisée pour les troubles anxieux, l'insomnie, les chocs psychologiques de par ses propriétés sédatives et apaisantes.

La camomille noble possède une odeur agréable, pouvant être utilisée en diffusion pendant 15 minutes avant le coucher ou 2 gouttes 3 fois par jour par voie orale.
Elle peut être également utilisée par voie cutanée (pure ou diluée) en massant 5 à 6 gouttes 3 fois par jour au niveau du plexus solaire ou le long de la colonne vertébrale.

Elle ne présente pas de contre-indication. L'HE de camomille romaine est une des plus sécuritaires.

Lavande vraie ou lavande officinale [152]

Figure 32 : La lavande vraie ou officinale [152]

L'HE est extraite des sommités fleuries. Elle possède des taux élevés de linalol (monoterpénol) et acétate de linalyle (ester terpénique). On note également la présence de camphre en faible quantité.

La lavande officinale possède de nombreuses propriétés : antispasmodique, anxiolytique, sédative, cicatrisante, antimicrobienne ...
Par ses effets calmants et relaxants, la lavande est conseillée dans les troubles du sommeil et de l'anxiété. Elle permet un sommeil plus réparateur, profond et rapide. Il a été constaté une augmentation des ondes alpha, caractéristique d'un sujet éveillé détendu yeux fermés. Les patients sont moins somnolents et moins anxieux.

La Lavande a fait l'objet de nombreuses études.
L'étude clinique randomisée *versus* placebo publiée en 2010 par Kasper *et al* [153], réalisée sur 221 adultes, porte sur les propriétés anxiolytique du silexan (capsule d'huile de lavande) administrés per os (80 mg soit 2 gouttes d'HE) pendant 10 semaines. Les résultats, obtenus à partir de l'échelle PSQI et de l'échelle d'anxiété d'Hamilton, mettent en exergue l'effet anxiolytique du silexan et une diminution des troubles du sommeil liés à l'anxiété.
Une étude randomisée [154] effectuée sur 60 patients hospitalisés en soins intensifs coronariens en Turquie, publiée en 2015, confirme la diminution significative de l'anxiété et

l'amélioration de la qualité du sommeil lors de l'utilisation d'HE de lavande officinale. Dans cette étude, la lavande a été utilisée par inhalation pendant 15 jours.
Une troisième étude démontre que l'effet du silexan sur l'anxiété serait comparable à une benzodiazépine, le lorazépam. [155]

Le pharmacien peut proposer la prise de lavande officinale soit :

- par voie olfactive : placer quelques gouttes sur un mouchoir ou sur l'oreiller, ou en diffusion 15 minutes avant le coucher
- par voie cutanée : masser 2 gouttes sur les poignets ou le plexus solaire
- en bain aromatique
- par voie orale : 1 à 2 gouttes sur un support neutre

La lavande officinale présente une bonne tolérance. Il est possible de l'utiliser chez les patients asthmatiques ou épileptiques. Aux doses habituelles recommandées il n'y a pas d'effets secondaires signalés.

Bigaradier ou orange amère [156]

Figure 33 : Bigaradier ou orange amère [157]

A partir des feuilles de l'orange amère on obtient l'HE du petit grain bigaradier et à partir des fleurs on obtient l'HE de néroli.
L'HE de petit grain bigaradier est riche en monoterpènes oxygénés : linalol, acétate de linalyle.
L'HE de néroli doit son odeur à l'anthranilate de méthyle, et contient du nérol, linalol, nérolidol, synéphrine, octopamines.

Les autres constituants sont des flavonoïdes ou citroflavonoides, des coumarines, furanocoumarines, limonoide.
Les furanocoumarines sont responsables de l'effet photosensibilisant de l'orange amère.

Les HE du petit grain bigaradier et de néroli sont indiquées dans l'insomnie. L'HE du petit grain bigaradier est aussi préconisée pour le stress et la fatigue mentale. Pour les états dépressifs et la tristesse nous aiguillerons plutôt vers l'HE de néroli.

Il existe cependant des interactions notamment au niveau du cytochrome P450 et des contre-indications :

- troubles cardiaques
- glaucome à angle fermé
- adénome prostatique
- antidépresseurs IMAO

Verveine citronnée [158]

Figure 34 : La verveine citronnée [159]

L'HE est obtenue à partir de la feuille. Elle est composée principalement d'aldéhydes terpéniques : géranial, néral. Des alcools terpéniques, sesquiterpènes, esters terpéniques et sesquiterpénols rentrent également dans la composition.

La verveine citronnée est connue pour ses propriétés sédatives, calmantes et apaisantes. Elle est recommandée dans le cas d'insomnie, de dépression, d'angoisse et de stress.

La verveine citronnée doit être diluée à 50 % dans une huile végétale car elle est irritante pour les peaux sensibles.

La verveine peut être ajoutée dans un peu de miel ou une tisane pour obtenir un apaisement, une sérénité, une détente propice au sommeil.

d. Homéopathie

L'homéopathie est préparée à partir de substances d'origine végétale, animale ou minérale.

Depuis le 1er janvier 2021, l'homéopathie est totalement déremboursée. La HAS a conclu en juin 2019 que « l'intérêt clinique de ces produits était insuffisant pour justifier le maintien d'une prise en charge par l'Assurance Maladie ». [160]

Elle peut être utilisée sous différentes formes galéniques : tube granules, comprimés et solutions buvables. La forme granule comprend différentes dilutions (dilutions hahnemanniennes) :

- 4 ou 5 CH basse dilution : affection au niveau local
- 7 ou 9 CH moyenne dilution : signes locorégionaux, affection plus générale
- 12, 15, ou 30 CH haute dilution : signes psychiques

Lors de la prise en charge de l'insomnie, les dilutions principalement employées s'étendent de 7 CH à 30 CH. Il convient de prendre 3 ou 5 granules le soir au coucher. Cette posologie peut être ré-administrée en cas de réveil nocturne.

Selon les différents symptômes évoqués par le patient, le contexte dans lesquels ils surviennent, différentes souches homéopathiques peuvent être proposées. Les principales souches homéopathiques et leurs indications sont résumées dans le tableau ci-dessous : [161,162]

Aconitum napellus 30 CH	Réveil brutal vers minuit avec angoisse et palpitations
Arnica 15 ou 30 CH	Insomnie suite à un traumatisme psychique, exercices physiques prolongé (courbatures)
Arsenicum album 9 CH	Réveil entre 1h et 3h du matin, le sujet est plutôt anxieux, agité, asthénique
Coffea cruda 5, 7 ou 9 CH	Insomnie par excitation, suite à une bonne nouvelle, prise d'excitant, réveil à 3h du matin
Causticum	Anxiété à crépuscule, besoin de bouger les jambes, sujet à tendance déprimé et parétique
Kalium carbonicum 9 CH	Personne avec difficulté au réveil, asthénique, réveil vers 2-3 h du matin
Nux vomica 9 ou 15 CH	Difficulté d'endormissement, réveil vers 3h du matin, excès alimentaire le soir, sujet plutôt sédentaire mais actif au niveau d'activité cérébrale
Pulsatilla 5 et 7 CH	Insomnie avant minuit, difficulté à s'endormir le soir et se réveiller le matin, sujet déprimé amélioré par la consolation
Stramonium 9 CH	Cauchemar, terreur nocturne, trouble du sommeil avec peur solitude et obscurité, sujet anxieux
Rhux toxicodendron 5 CH + Zincum 5 CH	Patient agité la nuit avec jambes sans repos Rhux toxicodendron peut aussi être indiqué dans les réveils vers minuits et 6h du matin

Tableau 5 : Exemples de souches homéopathiques (liste non exhaustive)

Peuvent également être associés à ces souches, pour les sujets anxieux : Gelsemium sempervirens (peur de ne pas dormir, ne pas être en forme le lendemain, stress) et/ou Ignatia amara (angoisse, anxiété, hyperémotivité, contrariétés répétées, oppression permanente).

Des spécialités comprenant un ensemble de souches homéopathiques sont également disponibles en pharmacie.

Sédatif PC® :

- Aconitum napellus 6 CH : angoisse, attaque de panique
- Belladona 6 CH : insomnie avec asthénie
- Calendula officinalis 6 CH : propriété sédative
- Chelidonium majus 6 CH : drainage du foie lors des réveils vers 3-4 heure
- Valeriana officinalis 4 CH : difficulté d'endormissement, palpitation
- Virbunum opulus 6 CH : agitation, irritabilité

Cette spécialité est disponible sous forme de comprimés à sucer ou de tube dose. La posologie est de 2 comprimés ou 5 granules 3 fois par jour à prendre de préférence à distance du repas. Sédatif PC® est traditionnellement utilisé dans les états anxieux et émotifs ainsi que les troubles mineurs du sommeil. Le pharmacien devra prévenir le patient de la durée du traitement qui ne doit pas dépasser 15 jours et de consulter un médecin en l'absence d'amélioration des symptômes au bout d'une semaine. [163]

Homéogène 46® :

- Stramonium 5 CH : insomnie avec terreurs nocturnes
- Hyoscyamus niger 5 CH : insomnie avec nervosité, agitation, terreurs nocturnes
- Passiflora incarnata 3 DH : insomnie et anxiété sommeil plus réparateur
- Nux moschata 4 CH : présence de somnolence diurne

Cette spécialité est indiquée dans les troubles légers du sommeil et disponible sous forme de comprimés orodispersibles. La posologie et la durée de traitement sont identiques à la spécialité précédemment citée. [164]

e. Thérapie comportementale et cognitive TCC

Les premiers effets bénéfiques des TCC dans la prise en charge de l'insomnie ont été observés dans les années 50-60, à partir de techniques de relaxation par Schultz et Luthe ainsi que Jacobson. Puis grâce aux travaux de Bootzin, la place d'une intervention comportementale dans l'insomnie prend un tournant majeur avec l'instauration du contrôle par stimulus. D'autres thérapies se sont développées telles que la restriction du temps de

sommeil suite aux travaux de Spielmanen 1987, les programmes d'éducation sur l'hygiène du sommeil, les thérapies cognitives. [165]

La HAS recommande de privilégier les TCC en première intention dans la prise en charge de l'insomnie chronique primaire. [71] Il s'agit de thérapies brèves à instaurer quotidiennement.

Les principales composantes des TCC [166] mises en place sont :

- éducation sur le sommeil et les règles d'hygiène du sommeil (développées précédemment)
- contrôle du stimulus
- restriction du temps de sommeil
- thérapie cognitive
- relaxation

Les thérapies « contrôle du stimulus et restriction du sommeil », associées ou non aux autres thérapies, sont considérées comme les plus efficaces. [71]

Durant 2 ans, de janvier 2004 à décembre 2005, Sivertsen *et al* ont cherché à évaluer l'efficacité des TCC à court terme (6 semaines) et long terme (6 mois) par rapport au zopiclone (IMOVANE®) chez des patients présentant une insomnie chronique au moyen d'une étude contrôlée randomisée [167]. Les participants étaient au nombre de 46 adultes avec un âge moyen de 60 ans et répartis en 3 groupes : 16 pour le groupe zopiclone (IMOVANE®), 12 pour le groupe placébo et 18 participants pour le groupe TCC. Le programme des TCC comprenait : l'éducation en hygiène du sommeil, la restriction du sommeil, le contrôle des stimuli, la thérapie cognitive et la relaxation, sous forme de 6 séances individuelles de 50 minutes hebdomadaires. Les résultats, obtenus par la PSG, montrent une diminution de la durée des réveils nocturnes de 52% dans le groupe TCC contre 4% pour le groupe zopiclone (IMOVANE®) et 16% pour le groupe placébo. Toutefois le résultat zopiclone (IMOVANE®) *versus* placébo interpelle, alors que de nombreux essais cliniques ont certifié que l'utilisation du zopiclone (IMOVANE®) dans le traitement de l'insomnie est au moins aussi efficace que les benzodiazépines plus anciennes. Cependant, l'évaluation de la zopiclone (IMOVANE®) dans la plupart des études ne va pas au-delà de 4

semaines. Dans l'interprétation des résultats des travaux de Sivertsen *et al* il faut donc prendre en compte que les patients ont pu développer un phénomène de tolérance lorsqu'ils ont été évalués à 6 semaines. Concernant la durée totale du sommeil, bien qu'il n'y ait eu aucun impact à 6 semaines quel que soit le traitement, on a pu observé une amélioration significative de l'efficacité de sommeil pour le groupe TCC par rapport au groupe placébo. De plus, les TCC se distinguent également sur la quantité de sommeil à ondes lentes, durant la phase de sommeil profond enregistrées par la PSG, qui augmente (63,1 minutes au début de l'étude à 84,4 minutes à 6 mois) tandis que le groupe zopiclone (IMOVANE®) enregistre une baisse de la quantité de sommeil à ondes lentes (de 76,8 minutes à 59,2 minutes). L'intérêt d'un accroissement du sommeil à ondes lentes réside dans l'amélioration du fonctionnement diurne.

Une seconde étude [168] publiée en 2017 par Lopez *et al*, évalue l'efficacité d'un programme français de TCC en ligne dans l'insomnie (Therasomnia®). Au cours de cette étude, 46 adultes souffrant d'insomnie chronique primaire sévère, dont 65% des sujets ont un traitement par hypnotique, ont été randomisés. Durant 3 mois, le premier groupe a suivi le programme TCC en ligne, le deuxième (groupe témoin) a reçu une psychoéducation à minima. A la fin de l'étude, l'index de sévérité du sommeil était plus faible et l'efficacité de sommeil augmentée pour le groupe ayant suivi le programme de TCC en ligne. Parmi ce groupe, 91,7% des participants prenant un traitement hypnotique ont réduit ou arrêté leur traitement contre 16,7% pour le groupe témoin.

Les TCC permettent d'améliorer la qualité de vie diurne, la latence d'endormissement et de maintenir le sommeil ; mais elles n'augmentent pas le temps total de sommeil.

Ces techniques demandent une bonne information, compréhension et adhésion du patient car elles nécessitent une participation active et peuvent être contraignantes en début de thérapie.
En France, ces thérapies sont encore peu répandues. Elles sont pratiquées par des spécialistes des thérapies comportementales et soulèvent le problème de leur prise en charge par l'assurance maladie et donc du coût inhérent au patient. L'âge est également un facteur limitant pour l'accessibilité à ces thérapies ainsi qu'à son adhésion. [71]

Le contrôle du stimulus [169] [170]

Le contrôle du stimulus consiste en un « conditionnement » visant à recréer l'association positive « lit/sommeil ». L'objectif étant de regagner les stimuli habituels du sommeil et s'abstraire des ruminations sur les journées passées et à venir, ainsi que de l'anxiété liée à la peur de ne pas dormir qui sont source de signaux d'éveil.

Pour ce faire, il est conseillé au patient de réserver le lit au sommeil en lui ordonnant de ne pas pratiquer d'autres activités telles que regarder la télé, manger, travailler etc.…au lit. Le patient sera amené à modifier ses habitudes en respectant les consignes suivantes :

- attendre les premiers signes de somnolence pour aller se coucher

Les signes de somnolence sont bien distincts des signes de fatigue et cette différence devra être précisée au patient. La fatigue survient lors d'une activité, même peu physique, mais de longue durée (TV, ordinateur …) et indique un besoin de changer d'activité. Tandis que la somnolence signale le besoin de dormir.

- se lever du lit dès qu'il y passe plus de 15 minutes sans dormir. Faire des activités calmes dans une autre pièce en attendant de nouveau les signes de somnolence
- avoir des heures de lever fixes et régulières, afin de resynchroniser l'horloge biologique
- éviter les siestes

En effet, les siestes peuvent dérégler notre horloge biologique. Il est conseillé au patient de privilégier des activités plutôt motrices (ménage, jardinage …), mais sans risque d'accident, aux activités qui sont plutôt cognitives. Cependant, si la sieste reste indispensable, notamment chez la personne âgée, il est alors recommandé qu'elle soit réalisée avant 15 heures et que sa durée ne dépasse pas 45 minutes.

La restriction de sommeil [170]

La restriction de sommeil a pour finalité d'améliorer l'efficience du sommeil. La personne insomniaque a tendance à passer beaucoup de temps au lit, sans forcément dormir, dans l'espoir de récupérer. Il raccourcit ainsi sa durée de veille intervenant dans le processus homéostatique de la régulation des cycles du sommeil.

La restriction de sommeil a pour objectif de rendre équivalent le temps passé au lit et le temps de sommeil estimé en instaurant une privation volontaire du sommeil. Le but de cette privation relative de sommeil est :

- d'inverser la situation du patient qui passe d'un contexte de lutte pour s'endormir à un contexte de lutte pour rester éveillé
- une amélioration de la qualité de son sommeil
- une meilleure synchronisation du signal de l'horloge biologique

Le temps autorisé au lit est déterminé grâce à l'agenda du sommeil, en fonction des heures réelles du sommeil du patient, calculées sur les 10 derniers jours. Il est donc défini, en accord avec le patient, des horaires fixes de lever et de coucher, avec un minimum de 5 heures, à respecter tous les jours y compris le week-end.

L'évaluation hebdomadaire permet d'évaluer l'efficacité de sommeil qui est calculée de la façon suivante : (temps total de sommeil x 100) / temps au lit

- si le résultat est supérieur à 85% alors le patient peut augmenter le temps passé au lit de 15 à 20 minutes
- si le résultat est compris entre 80 et 85% le temps au lit restera inchangé
- si le résultat est inférieur à 80% alors le temps passé au lit sera diminué de 15 à 20 minutes.

Cette restriction de sommeil, au début, peut engendrer de la somnolence diurne, les patients devront donc en être informés et une prudence s'impose pour les conducteurs et les personnes manipulant des machines. Il faut veiller à ne pas instaurer une privation trop sévère chez les patients présentant une insomnie secondaire notamment dans les troubles de l'humeur.

Thérapie cognitive [165]

Si les autres thérapies n'ont pas résolu le problème, la thérapie cognitive pratiquée par des praticiens spécialisés peut être envisagée. Elle est bénéfique dans le cas d'un patient de nature dépressive, enclin à des ruminations nocturnes et à la dramatisation de l'insomnie.
L'objectif est d'identifier les pensées dysfonctionnelles du patient concernant le sommeil. La thérapie cognitive vise à amener l'insomniaque à repérer ses croyances erronées sur

l'insomnie. En effet, les fausses croyances « il faut que je dorme 8 h pour être en forme », « si je ne prends pas un comprimé je ne peux pas dormir », « si je ne dors pas avant minuit je ne serai pas en forme »… entretiennent la personne insomniaque dans un rapport négatif face au sommeil. Cette thérapie consiste à identifier les croyances du patient, en mesurer la véracité et remplacer ses fausses croyances par des cognitions plus adaptées.

Relaxation [171]

La relaxation a pour objectif de favoriser la détente, le « lâcher-prise » et la diminution des tensions physiques et psychologiques accumulées durant la journée. Elle est préconisée afin de maitriser les états d'hyperéveils dus à une hyperactivité cérébrale, un surmenage, une mauvaise gestion du stress chez le patient insomniaque.
La relaxation est une technique basée sur la décontraction musculaire, la diminution des rythmes respiratoire et cardiaque propice à la détente physique et mentale. Cette technique peut aussi bien être proposée dans des insomnies occasionnelles ou transitoires que des insomnies chroniques.
Initialement, la relaxation est recommandée à distance du sommeil notamment chez le sujet susceptible d'avoir une anxiété de performance. Chez la personne aguerrie à cette méthode, les exercices de type relaxation peuvent s'inscrire dans un rituel de coucher permettant au patient de décompresser des tensions de la journée et d'induire un état propice à l'endormissement.

D'autres techniques relaxantes permettent également de baisser le niveau d'éveil comme :

- La sophrologie [172]

La sophrologie est une technique basée sur la relaxation qui associe des exercices de respiration, de relâchement musculaire et de visualisation mentale avec des pensées positives. Elle nécessite l'intervention d'un sophrologue.

- Le yoga [173]

Le yoga est une discipline basée sur des étirements physiques, des postures accompagnées par des exercices d'inspirations et d'expirations ayant pour finalité un bien-être physique et mental. Il existe différents types de yoga. Pour les personnes âgées, le Hatha yoga est un yoga doux facilement praticable. Le Nidra yoga (nidra = sommeil), permet d'améliorer la qualité du sommeil, en induisant un état de relaxation profonde.

- L'hypnose ou autohypnose [174]

L'hypnose est un état modifié de conscience entre un état de veille et de sommeil. C'est également une technique thérapeutique pouvant traiter entre autres le stress, les angoisses…

f. La luminothérapie

La lumière, comme nous l'avons évoqué précédemment, permet de synchroniser notre rythme circadien. La luminothérapie consiste à s'exposer à une lumière de forte intensité, représentant le spectre du soleil et dépourvu d'infrarouge et d'ultraviolet. La luminothérapie permet de resynchroniser les rythmes veille/sommeil. En agissant sur la glande pinéale, la lumière bloque la synthèse de mélatonine et évite une somnolence diurne.

L'intensité de la lumière dans cette thérapie varie de 2500 Lux à 10 000 Lux, sachant qu'un éclairage performant de bureau n'a qu'une intensité de 400 Lux. La durée d'exposition conseillée dépend de l'intensité lumineuse : elle est de 2 heures pour une intensité de 2500 Lux et de 30 minutes pour une intensité de 10 000 Lux. Durant la séance, la personne peut lire, écrire dans le champ lumineux sans fixer la source. [175]

La luminothérapie est préconisée dans le traitement de l'insomnie avec avance de phase ou retard de phase, les décalages horaires (travail de nuit, jet-lag), et la dépression saisonnière. [175]

Chez le sujet avec un syndrome d'avance de phase du sommeil on conseillera une séance de luminothérapie en fin de journée afin de retarder le pic de mélatonine et donc l'heure de coucher. *A contrario* chez le sujet avec un syndrome de retard de phase, l'exposition à la lumière aura lieu le matin, au lever, ce qui lui permettra d'avancer la phase du sommeil.

A l'origine, la luminothérapie était réservée aux médecins. Aujourd'hui on peut se procurer facilement (en pharmacie ou dans divers commerces) une lampe de luminothérapie, il faut cependant vérifier qu'elle réponde bien aux normes établies par l'Union Européenne (marquage CE). [176]

La luminothérapie peut engendrer des céphalées ou des irritations oculaires. Elle nécessite néanmoins quelques précautions, en effet elle est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- maladies oculaires telles que rétinopathies, glaucome, cataracte
- personnes atteinte de porphyries
- personnes présentant des troubles maniaco-dépressifs
- patients avec des médicaments photo-sensibilisants
- personnes photosensibles (épilepsie) [175]

g. L'activité physique

Avec l'avancée de l'âge, l'arrêt de l'activité professionnelle, la sédentarité augmente et le temps consacré à l'activité physique diminue entrainant une baisse de la dépense énergétique quotidienne.

Par activité physique on entend « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense énergétique » [177]. L'activité physique comprend ainsi tous les mouvements du corps réalisés dans la journée que ce soit une activité physique liée aux transports, à la profession, aux loisirs, aux tâches ménagères, jardinage…

L'exercice physique permet d'améliorer l'équilibre, la souplesse, et la force musculaire ce qui peut être particulièrement intéressant et bénéfique chez la personne âgée. L'activité physique permet de prévenir certaines pathologies chroniques et contribue à un bien être mental. Depuis 2016, les médecins peuvent prescrire une activité physique adaptée à leur patient présentant une pathologie chronique sous ALD (Affection Longue Durée). [178]

L'exercice physique régulier restaure l'amplitude et la stabilité des rythmes biologiques. Il y a un effet à la fois sur l'horloge biologique, en intervenant sur le contraste jour/nuit, et sur la composante homéostatique. En effet, l'inactivité engendre un besoin en sommeil moindre et donc la pression homéostatique diminue. [65]

Plusieurs études ont révélé que l'activité physique chez les séniors diminue la somnolence diurne, la prise d'hypnotique et améliore la qualité du sommeil.

L'activité à dominante aérobie est à privilégier afin d'améliorer la qualité du sommeil en permettant un délai d'endormissement plus court et en augmentant le sommeil lent profond et

le sommeil paradoxal. L'activité physique joue aussi un rôle dans la phase d'éveil en augmentant la vigilance et améliorant les performances cognitives. [65]

Avant toute reprise d'activité physique ou sportive chez la personne âgée, un examen d'aptitude réalisé par le médecin généraliste est à envisager. Il permettra de définir les activités adaptées et de prévenir des risques liés à des efforts trop intenses et/ou inadaptés.
Il est recommandé de pratiquer une activité physique de 30 minutes par jour. Les activités qui peuvent être proposées à la personne âgée sont : la marche, la natation, le vélo, la danse, le yoga, le golf mais également ménage, jardinage… Des exercices de renforcement musculaire peuvent être progressivement introduits comme porter ses courses, le Pilates…

Lorsque les conditions climatiques sont favorables, l'activité physique pratiquée en extérieur permet d'obtenir un effet conjugué de la lumière et de l'exercice sur les rythmes circadiens et l'humeur.

V. Etude observationnelle à l'officine

Dans le cadre de cette thèse, nous avons souhaité réaliser une étude afin d'évaluer la prescription et la place des hypnotiques chez la personne âgée en fonction des recommandations de la HAS. [179]

Cette étude a été effectuée sous forme de questionnaire *(annexe 1)* au sein d'une officine située dans le 12ème arrondissement de Marseille. Il s'agit d'une pharmacie de quartier composée de 2 pharmaciens titulaires, 4 préparatrices et 1 étudiante en pharmacie.

A. Matériel et méthode

a. Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la conformité de la prescription compte tenu de l'âge en fonction :

- de la molécule choisie
- la posologie prescrite
- la durée d'utilisation

Cette étude permet également de distinguer le type d'insomnie, d'apprécier les connaissances des patients sur les autres alternatives thérapeutiques possibles et d'évaluer leur recours.

b. Critères d'inclusions et durée de l'étude

Le questionnaire a été proposé aux personnes âgées de 65 ans et plus se présentant à l'officine avec une prescription d'hypnotique.
L'étude s'est déroulée de janvier 2021 à avril 2021. Au total 30 questionnaires ont été obtenus.

c. Recueil des données

Les données ont été recueillies au comptoir à partir de l'ordonnance, du dossier pharmaceutique afin de connaître les traitements associés, et d'un questionnaire composé de 9 questions. Nous avons choisi des questions à choix multiples, simples et rapides qui pouvaient se remplir aisément à l'officine par des patients de plus de 65 ans. Le questionnaire était proposé par l'équipe officinale au comptoir durant la préparation de l'ordonnance.
Les données concernant le patient sont confidentielles. Seul le sexe, l'âge, le traitement utilisé et le type de prescripteur ont été collectés.

d. Présentation du questionnaire

Dans un premier temps, sont récoltées les données concernant le sexe, l'âge du patient, l'hypnotique utilisé et s'il y a lieu le traitement antidépresseur ou anxiolytique associé.

La première question permet d'établir les symptômes qui ont poussé le patient à consulter, de repérer *a priori* une insomnie primaire ou secondaire. A partir des réponses, il sera également possible de vérifier l'adéquation avec les traitements proposés.

Les questions 2, 3 et 4 concernent le prescripteur et la posologie. Ces questions nous indiquent le type de prescripteur le plus fréquent, la durée du traitement en relation avec les recommandations faites dans le RCP, et si la prise du traitement est continue ou discontinue.

Les questions 5, 6 et 7 soulignent les phénomènes de tolérance et dépendance qui se traduisent par un besoin d'augmenter les doses. La question 6 permet d'évaluer la satisfaction

du patient vis à vis de l'hypnotique utilisé, autant sur le plan de la tolérance que du bénéfice apporté. La question 5 nous spécifie si un arrêt a déjà été envisagé ou non.

Les dernières questions (8 et 9) concernent les connaissances et autres alternatives possibles de prise en charge des troubles du sommeil. Elles indiquent si le patient a déjà essayé d'autres alternatives, s'il en a connaissance et s'il souhaite de plus amples informations de la part du professionnel de santé sur le sommeil et sur les traitements associés.

B. Résultats

A l'issue de cette étude, nous constatons une prédominance féminine (figure 35). Parmi les 30 patients inclus dans l'étude, nous dénombrons 22 femmes et seulement 8 hommes. Ses données reflètent celles retrouvées dans la littérature. L'insomnie est plus fréquente chez les femmes. Selon l'assurance maladie, 16,9% des femmes souffrent d'insomnie chronique contre 9,1% des hommes[40]. L'ANSM indique que 65% des consommateurs de benzodiazépines sont des femmes. [84]

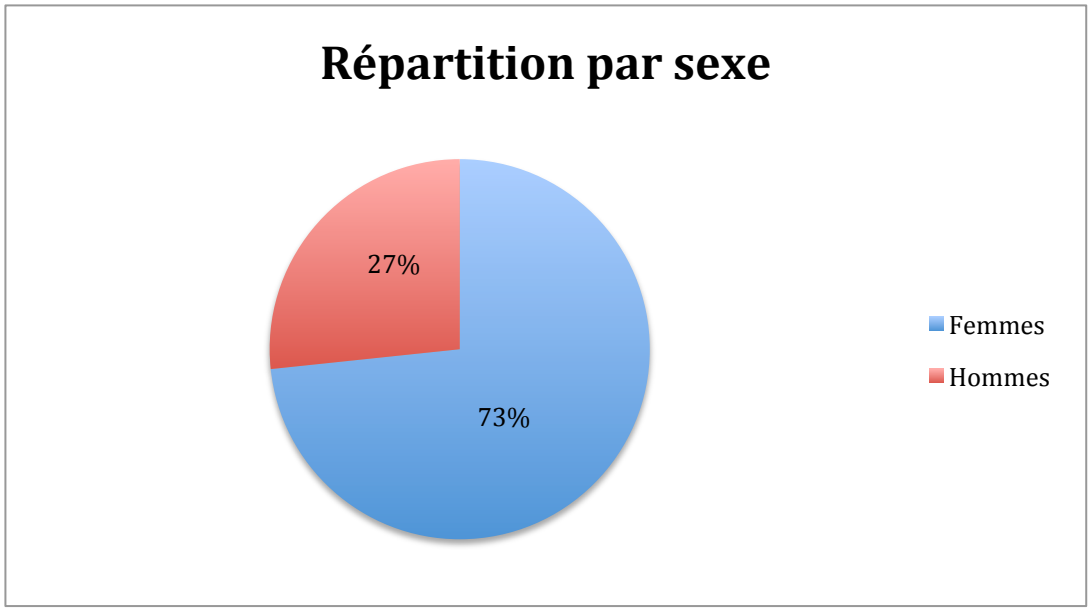


Figure 35 : Répartition par sexe

Plus de la moitié (53%) des participants sont âgés de moins de 70 ans. 27% ont entre 70 et 79 ans, 17% ont entre 80 et 89 ans et seulement 1 personne est âgée de 90 ans (figure 36).

Les résultats obtenus représentent uniquement la population âgée capable de se rendre elle-même à l'officine. Ces résultats ne tiennent donc pas compte de la population placée en institution. De plus lorsque les traitements sont récupérés par les aidants, le retour de questionnaires à l'officine est plus difficile.

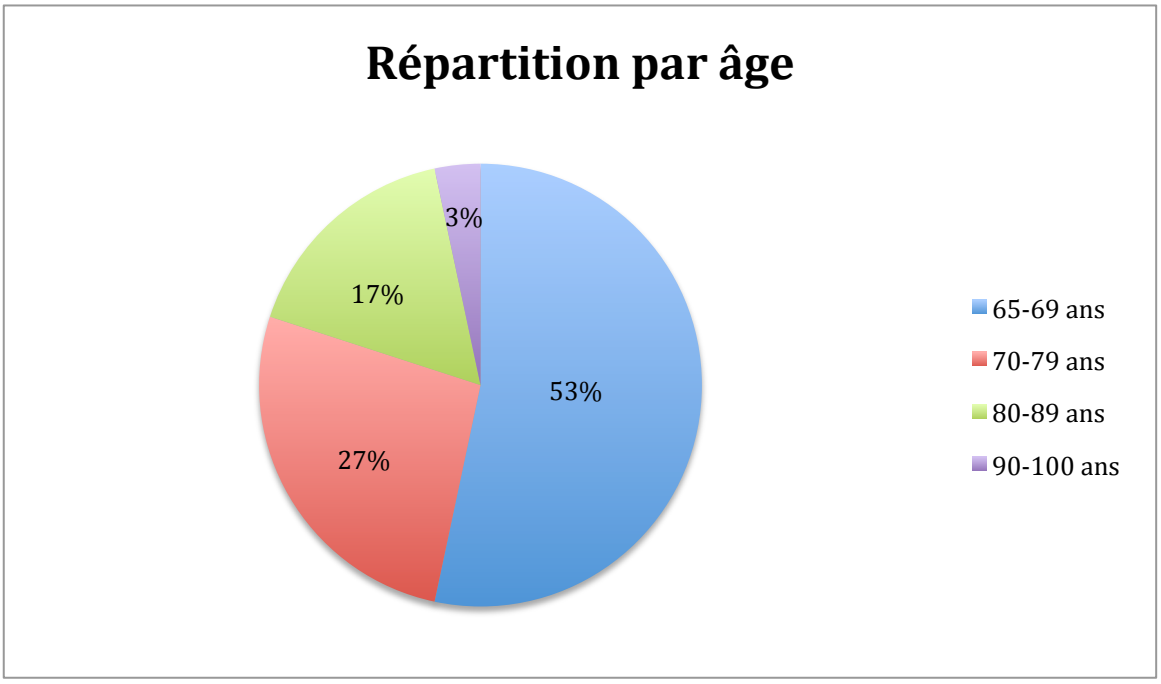


Figure 36 : Répartition par âge

Lors de l'analyse des prescriptions 2 paramètres sont étudiés : la molécule choisie et la posologie prescrite.

La figure 37 montre que les apparentés aux benzodiazépines sont les hypnotiques les plus prescrits : zolpidem (STILNOX®) et zopiclone (IMOVANE®). Les prescriptions élevées de zopiclone (IMOVANE®) et zolpidem (STILNOX®) sont en accord avec les recommandations de la HAS qui préconisent des molécules à demi-vie courte chez la personne âgée. Les molécules à demi-vie longue, estazolam (NUCTALON®) et nitrazépam (MOGADON®), figurant sur la liste de Laroche ne sont pas retrouvées parmi les prescriptions des plus de 65 ans.

Alimémazine (THERALENE®) est utilisé chez 3 patients dont 2 patients ont une benzodiazépine ou apparenté associée (loprazolam (HAVLANE®) et zopiclone (IMOVANE®) respectivement). Cette association d'hypnotique constitue une interaction à prendre en compte car elle majore le risque de dépression centrale. Alimémazine (THERALENE®) figure sur la liste de Laroche des prescriptions inappropriées chez la personne âgée, en raison de ses propriétés anticholinergiques favorisant les troubles cognitifs. De plus, la prescription d'alimémazine (THERALENE®) en gouttes est déconseillée en raison de la présence d'alcool dans les excipients qui majore l'effet sédatif. Dans ce type de situation le pharmacien prend contact avec le médecin prescripteur afin de suggérer une éventuelle réévaluation du traitement.

Concernant les posologies rencontrées, seulement 2 ordonnances sur 30 comportent une posologie adaptée à la personne âgée, c'est à dire la moitié de la dose habituelle de l'adulte. La majorité des prescriptions (93%) n'ont pas bénéficié d'adaptation de dose recommandée pour la personne âgée par les RCP. Il est à noter également que 4 prescriptions ont des posologies hautes :

- loprazolam (HAVLANE®) prescrit à 2 comprimés par jour correspond au double de la posologie recommandée chez l'adulte soit 4 fois plus de la dose recommandée chez la personne âgée
- zopiclone (IMOVANE®) 7,5 mg prescrit à 2 comprimés par jour correspond également au double de la posologie chez l'adulte et 4 fois la dose recommandée chez la personne âgée
- alimémazine (THERALENE®) 3 comprimés par jour et 30 gouttes par jours sont également des posologies élevées. Les doses habituelles sont de 1 à 2 comprimés soit 5 à 20 gouttes et exceptionnellement jusqu'à 4 comprimés maximum. Sachant que la posologie doit être réduite de moitié pour les plus de 65 ans, la posologie maximale est de 2 comprimés par jour. Ici, la posologie prescrite est donc supérieure aux doses maximales préconisées chez le sujet âgé.

Il en résulte un mésusage de ces traitements au niveau de la posologie du fait d'une posologie non conforme aux termes de l'AMM et des recommandations des bonnes pratiques compte tenu de la population. Toutefois, 4 personnes qui ont une prescription correspondant à la dose

adulte recommandée, ont précisé ne prendre que la moitié de la dose et/ou alterner la prise 1 jour sur 2 ou à la demande. Il n'a pas été possible de vérifier, compte tenu de l'anonymisation des questionnaires, si les personnes qui prennent moins que la dose prescrite le font de leur propre initiative ou si le médecin informé, prescrit 1 comprimé afin d'éviter une nouvelle consultation mensuelle pour une nouvelle prescription. L'analyse des prescriptions peut comporter des biais car elle ne correspond pas toujours à ce qui est consommée en réalité. Dans ces cas, il y a une volonté de prendre la plus faible dose possible. Cependant, l'accumulation des médicaments non consommés présente le risque d'un mésusage, d'une automédication voire même d'un détournement.

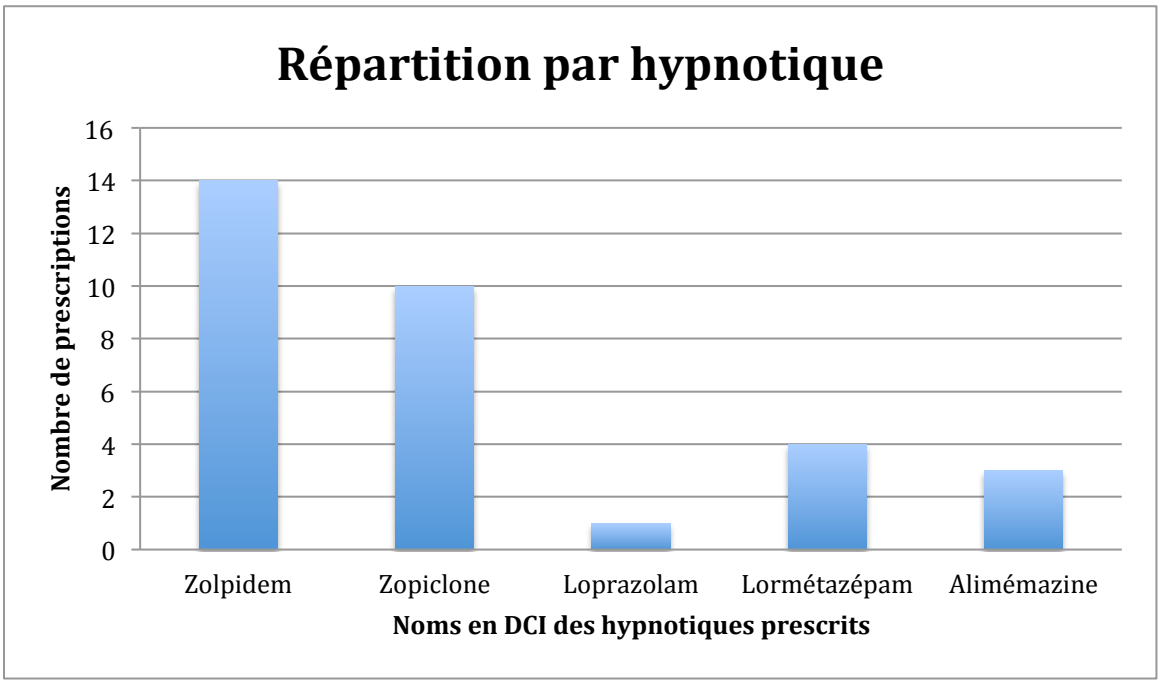


Figure 37 : Répartition par hypnotique

La figure 38 permet de distinguer les molécules prescrites en fonction de l'âge des patients. Nous constatons que chez les plus de 80 ans la molécule retrouvée est le zolpidem (STILNOX®). Le zopiclone (IMOVANE®) est la molécule principalement prescrite chez les 65-69 ans.

La réglementation concernant le zolpidem (STILNOX®) depuis 2017 a permis de diminuer sa prescription au profit du zopiclone (IMOVANE®). On peut suggérer que chez le sujet très âgé, habitué à sa molécule depuis plusieurs années, il est plus difficile d'en changer. D'autre part, le zolpidem (STILNOX®) présente une demi-vie plus courte que le zopiclone

(IMOVANE®), critère qui peut être privilégié chez la personne très âgée pour limiter le risque de chutes.

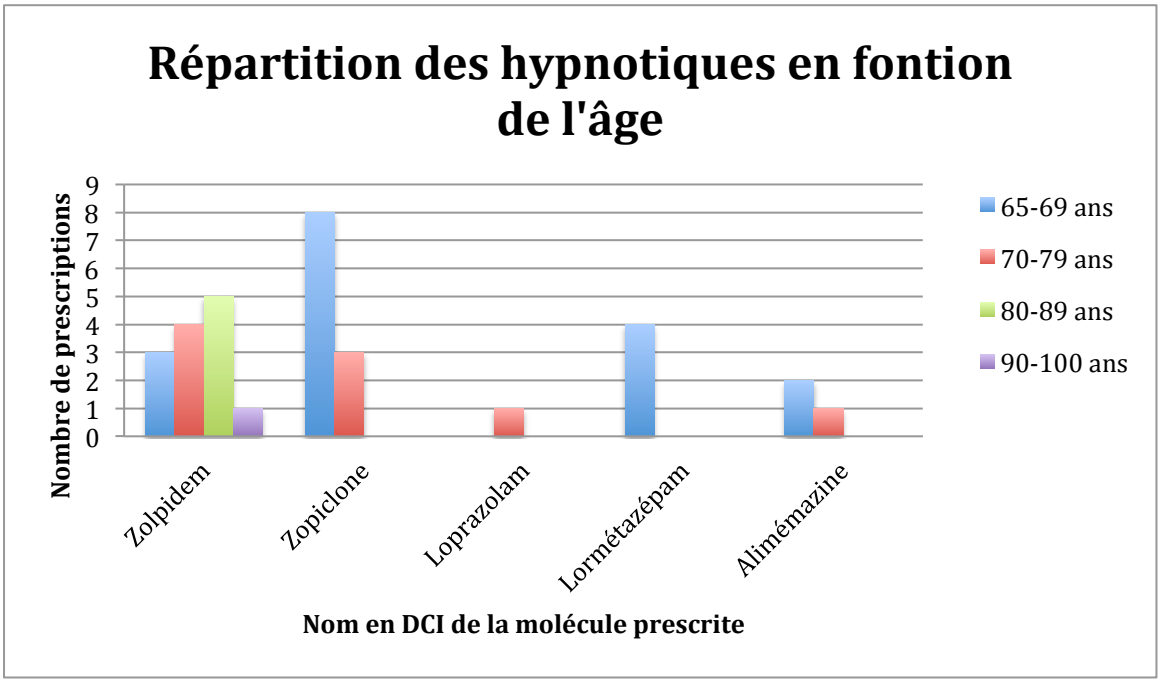


Figure 38 : Répartition des hypnotiques en fonction de l'âge

Nous observons (figure 39) que la moitié des participants n'a aucun traitement anxiolytique et/ ou antidépresseur associé. Pour 23% des patients, l'hypnotique est associé avec un anxiolytique. 10% des participants ont un antidépresseur associé à l'hypnotique et 17% ont un antidépresseur et un anxiolytique associés à l'hypnotique.

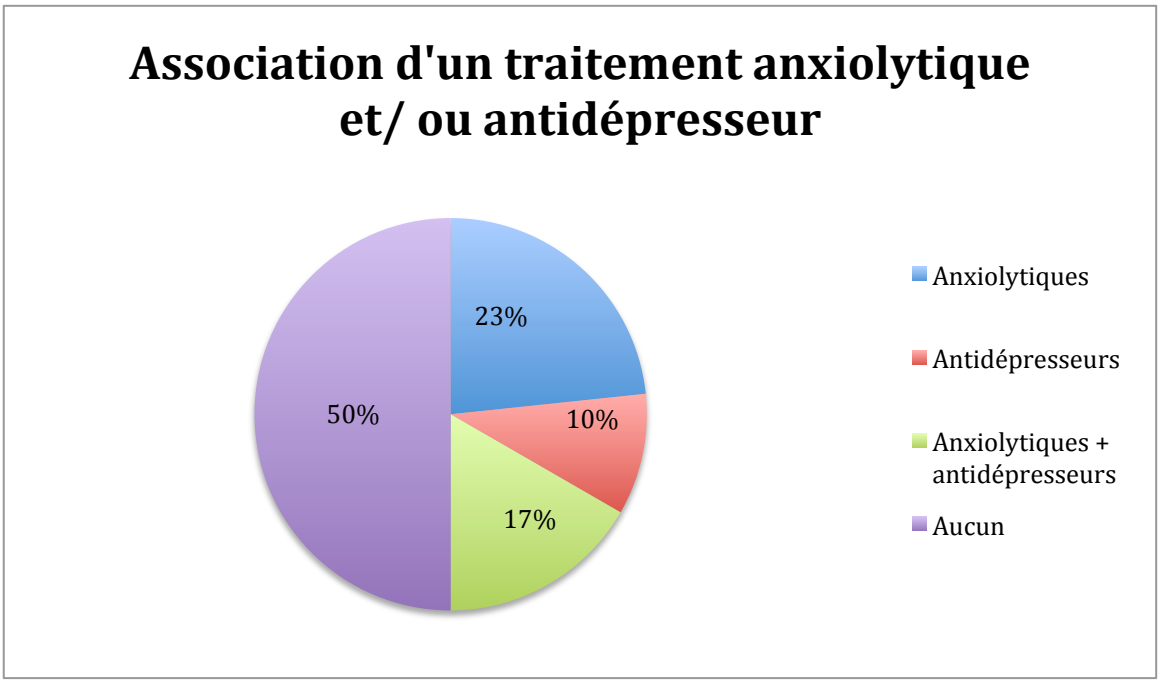


Figure 39 : Association d'un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur à l'hypnotique

Réponse question 1 : « Quels sont vos symptômes ? »

La plupart des personnes ont évoqué au minimum 2 symptômes. Les symptômes les plus récurrents sont les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes (figure 40). Pour 56% des réponses, ces 2 motifs sont concomitants. Le stress et l'anxiété sont retrouvés dans 43% des réponses et 20% des personnes ont évoqué la dépression.
Le besoin de bouger les jambes au repos est mentionné par 5 participants.

Parmi les 30 participants, 2 personnes se sentent concernées par l'apnée du sommeil et une de ces personnes a même précisé souffrir de somnolence diurne. Cette somnolence diurne pourrait être en lien avec l'apnée du sommeil. Ce résultat nous interpelle et amène certaines questions :
Est-ce que les patients ont précisé ces symptômes à leur médecin ? Est-ce qu'un SAHOS a été diagnostiqué ? Un examen a-t-il été réalisé ? …
L'apnée du sommeil est une contre-indication à la prescription de benzodiazépines et apparentés et ces patients ont une prescription de zolpidem (STILNOX®).
Compte tenu de l'anonymat des questionnaires, une intervention pharmaceutique n'a pas pu être réalisée à ce sujet. Cependant, il a été rappelé à l'équipe officinale l'intérêt d'interroger

les patients sur une éventuelle apnée du sommeil lors des délivrances de benzodiazépines ou apparentés.

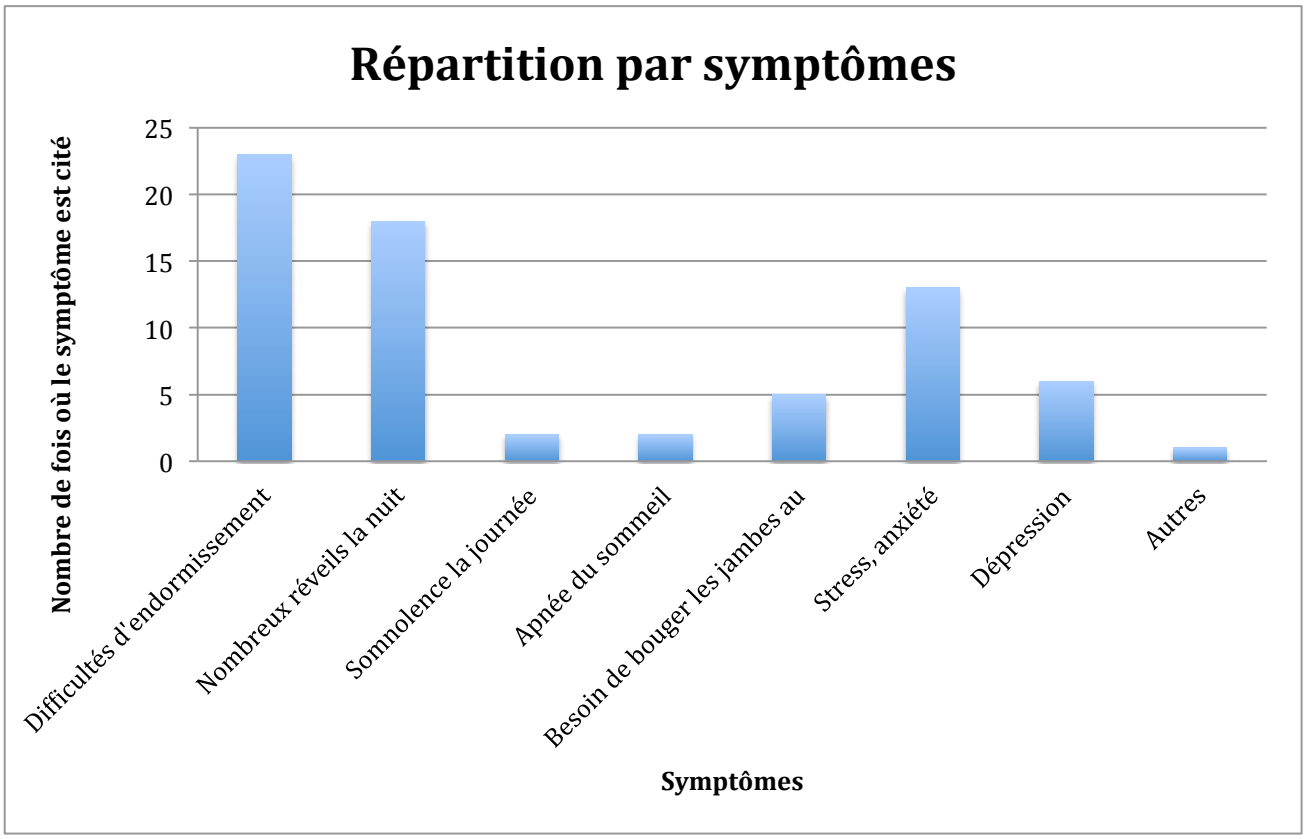


Figure 40 : Quels sont vos symptômes ?

Réponse question 2 : « Qui vous a prescrit ce médicament la première fois ? »

La prescription d'un hypnotique a été initiée par un médecin généraliste dans 67% des cas et par un psychiatre dans 33% des cas (figure 41). Ce résultat est à l'image de l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en 2017 qui note que 82% de la prescription des benzodiazépines est établie par des médecins généralistes. [84]

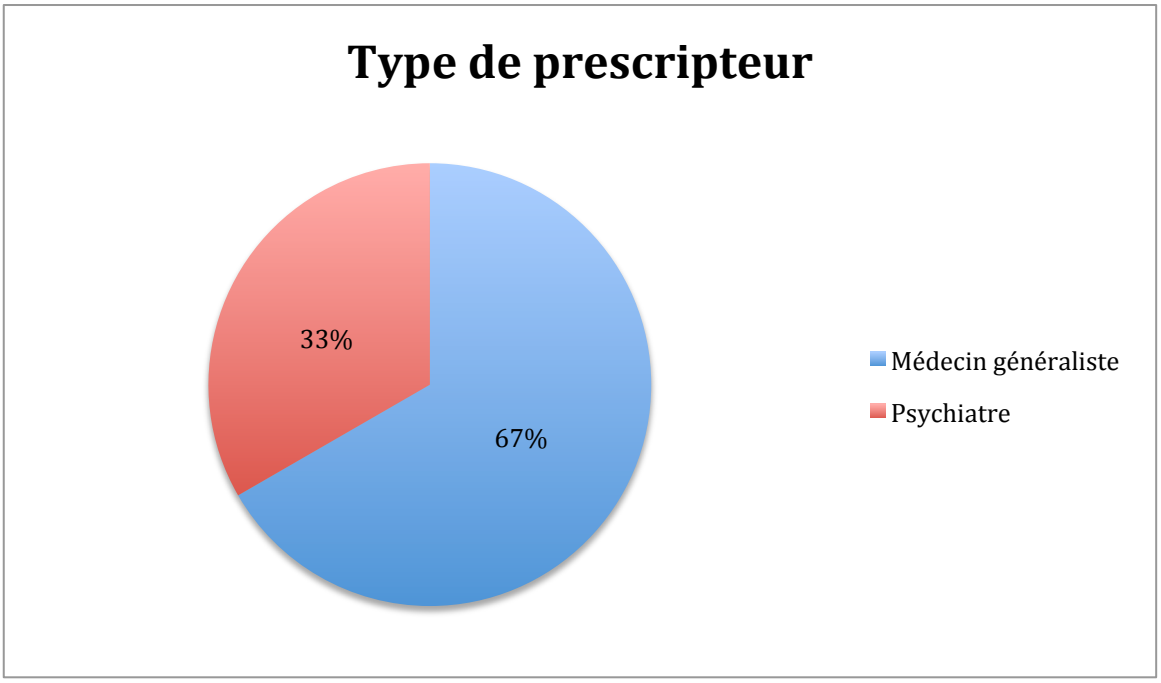


Figure 41 : Qui vous a prescrit ce médicament la première fois ?

Réponse question 3 : « Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament pour dormir ? »

Seulement 4 personnes présentent une durée de traitement inférieure à 1 an (figure 42) dont :

- 2 personnes ayant une durée de prise inférieure à 6 mois
- 2 personnes ayant une durée de prise comprise entre 6 mois et 1 an.

Cette étude met en évidence une durée de prescription d'hypnotique bien souvent trop longue et supérieure à 1 an. Cette durée de traitement est non conforme aux recommandations qui préconisent une prescription de traitement la plus courte possible et limitée à 4 semaines.

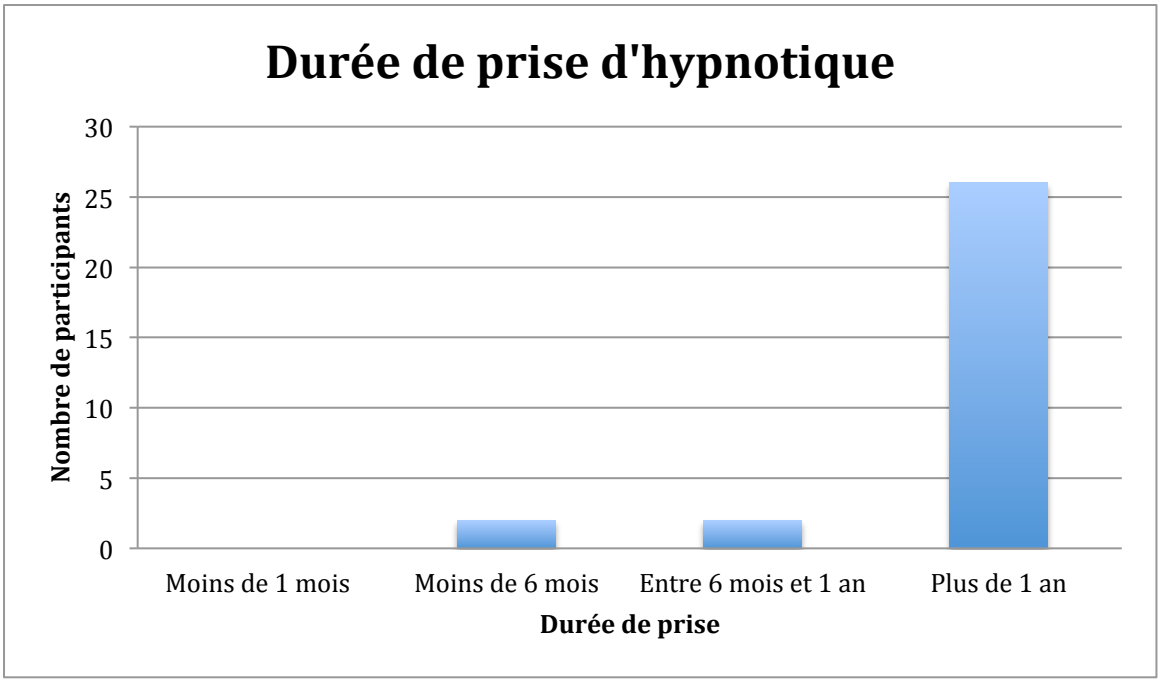


Figure 42 : Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament pour dormir ?

Réponse question 4 : « Le prenez-vous tous les jours ? »

La prise est régulière pour la grande majorité (77%) des participants (figure 43). Elle est discontinue pour 23% des personnes.

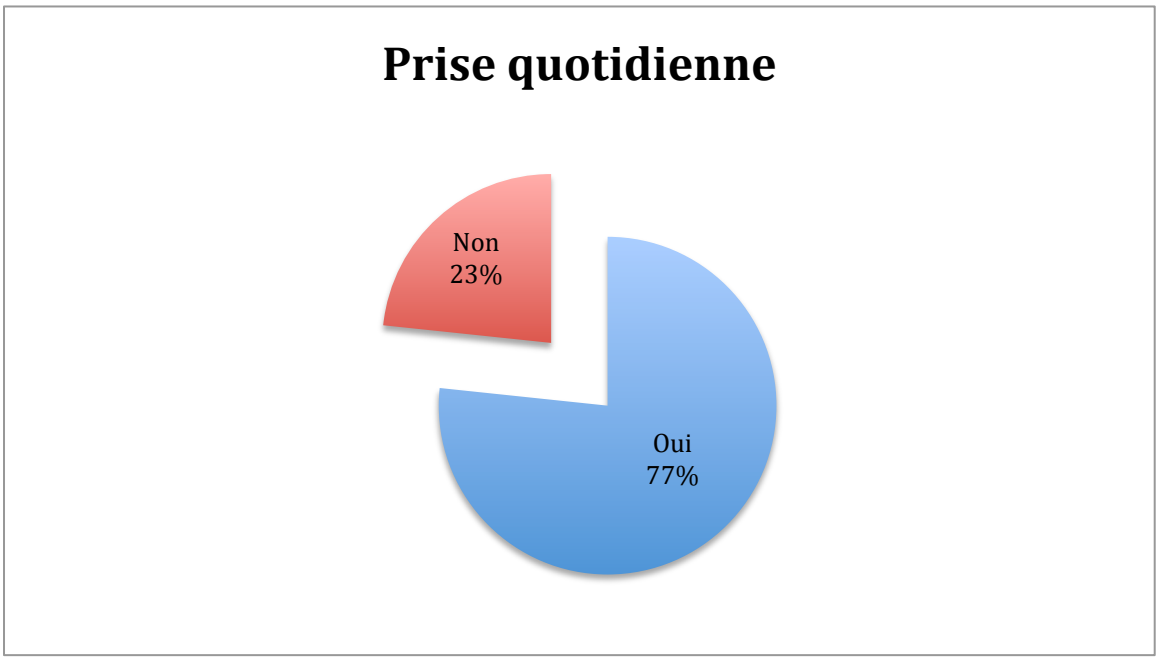


Figure 43 : Le prenez-vous tous les jours ?

Réponse question 5 : « Avez-vous déjà essayé d'arrêter ? »

Plus de la moitié des personnes (57%) a essayé d'arrêter le traitement (figure 44). Il est intéressant de noter que ce sont les patients les plus jeunes (<74 ans) de cette étude qui ont fait une tentative d'arrêt de traitement. Toutes les personnes qui prennent l'hypnotique de façon discontinue ont déjà essayé d'arrêter le traitement.

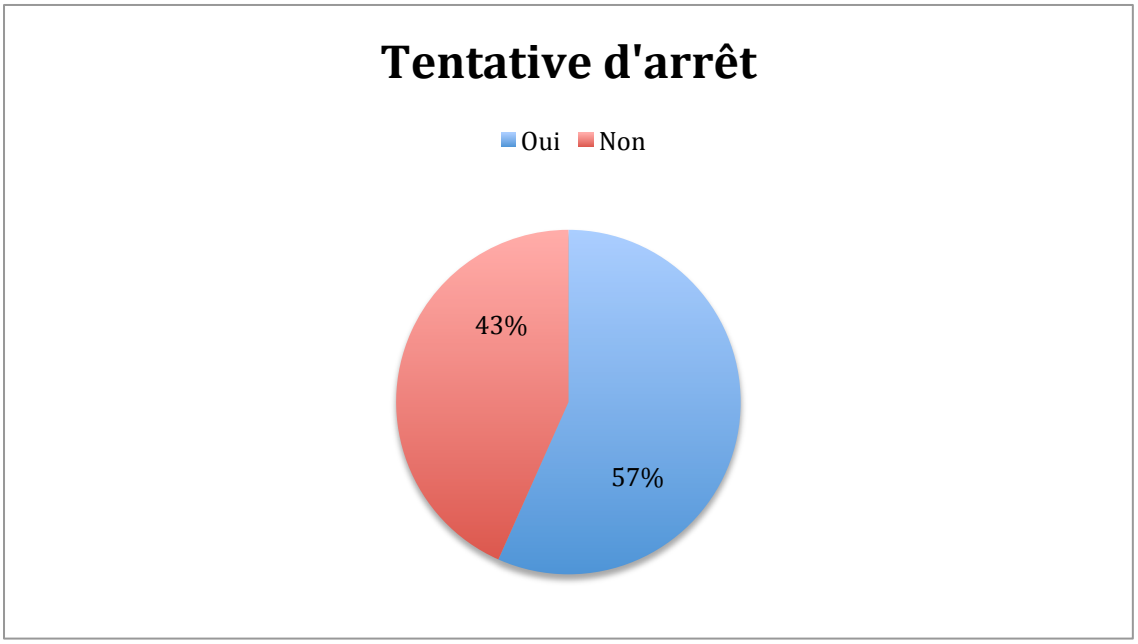


Figure 44 : Avez-vous déjà essayé d'arrêter ?

Réponse question 6 : « Êtes-vous entièrement satisfait de ce traitement ? »

83% des patients se disent satisfaits du traitement contre 17% qui ne le sont pas entièrement (figure 45). L'évaluation de la satisfaction est assez subjective. L'insatisfaction peut être interprétée de différentes façons :

- la survenue d'une accoutumance, tolérance avec une nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le résultat escompté
- la présence d'effets indésirables (chute, trouble de la mémoire, somnolence résiduelle …)
- pas d'autre alternative plus concluante, et résignation à cette thérapeutique.

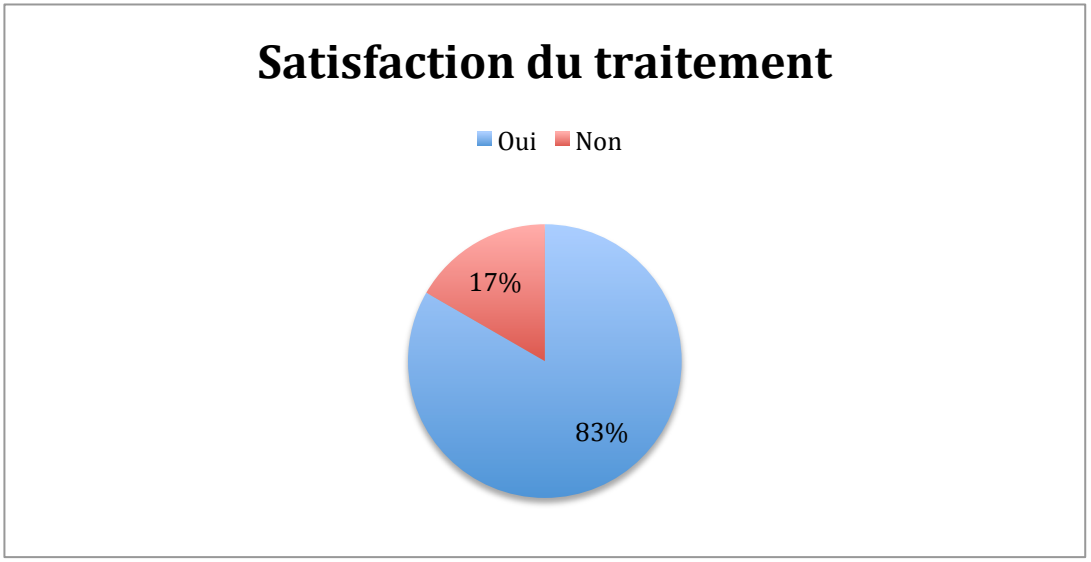


Figure 45 : Êtes-vous entièrement satisfait de ce traitement ?

Réponse question 7 : « Avez-vous déjà eu besoin d'augmenter les doses ? »

La nécessité d'augmenter les doses traduit un phénomène d'accoutumance. 27% des patients ont eu recours à une augmentation des doses (figure 46). La tolérance fait partie des effets indésirables connus de ces molécules. L'effet thérapeutique de ces médicaments s'estompe assez rapidement à court terme et nécessite un besoin d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. Il existe également pour ces molécules un phénomène de dépendance qui se traduit par une nécessité absolue d'avoir recours à la molécule pour trouver le sommeil. Il faut donc être vigilant face à ces patients qui augmenteraient les doses eux-mêmes et seraient amenés à revenir plus rapidement à l'officine. Il est important de prévenir les patients des risques de tolérance et de dépendance.

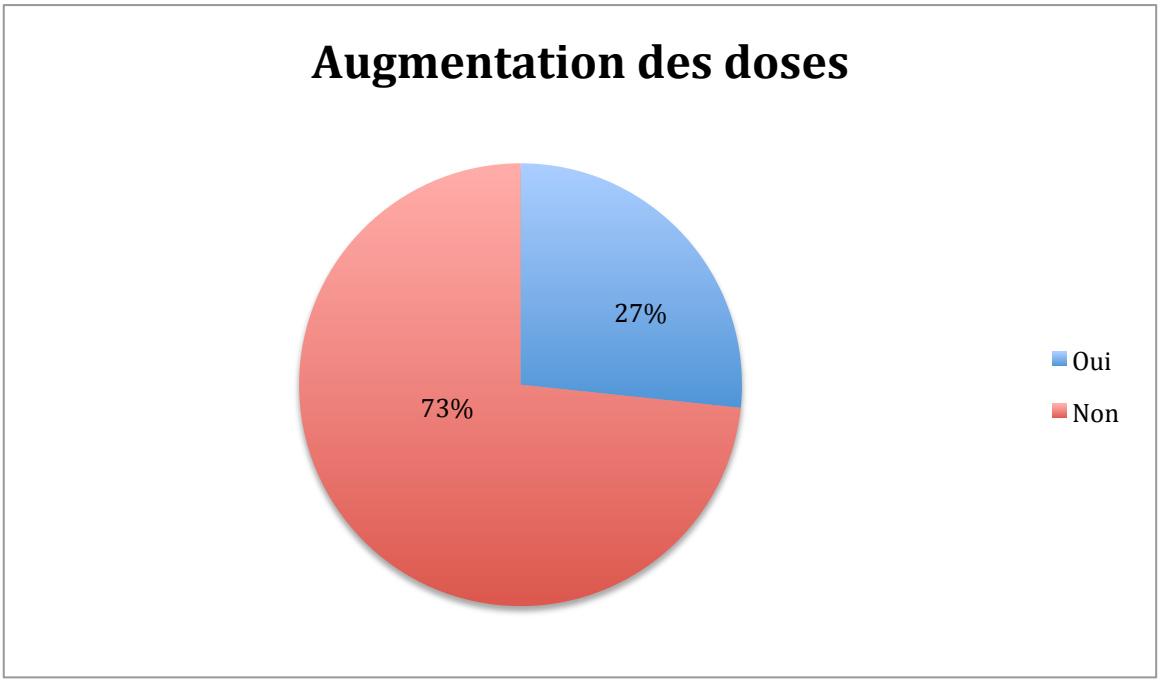


Figure 46 : Avez-vous déjà eu besoin d'augmenter les doses ?

Réponse question 8 : « Avez-vous déjà essayé d'autres alternatives ? »

43% des personnes interrogées ont essayé d'autres types de traitement (figure 47). Cependant ces alternatives n'ont pas permis l'arrêt d'un traitement par hypnotique. Le questionnaire ne permet pas de discerner si ces autres thérapeutiques ont été testées avant l'instauration du traitement hypnotique ou durant le traitement.

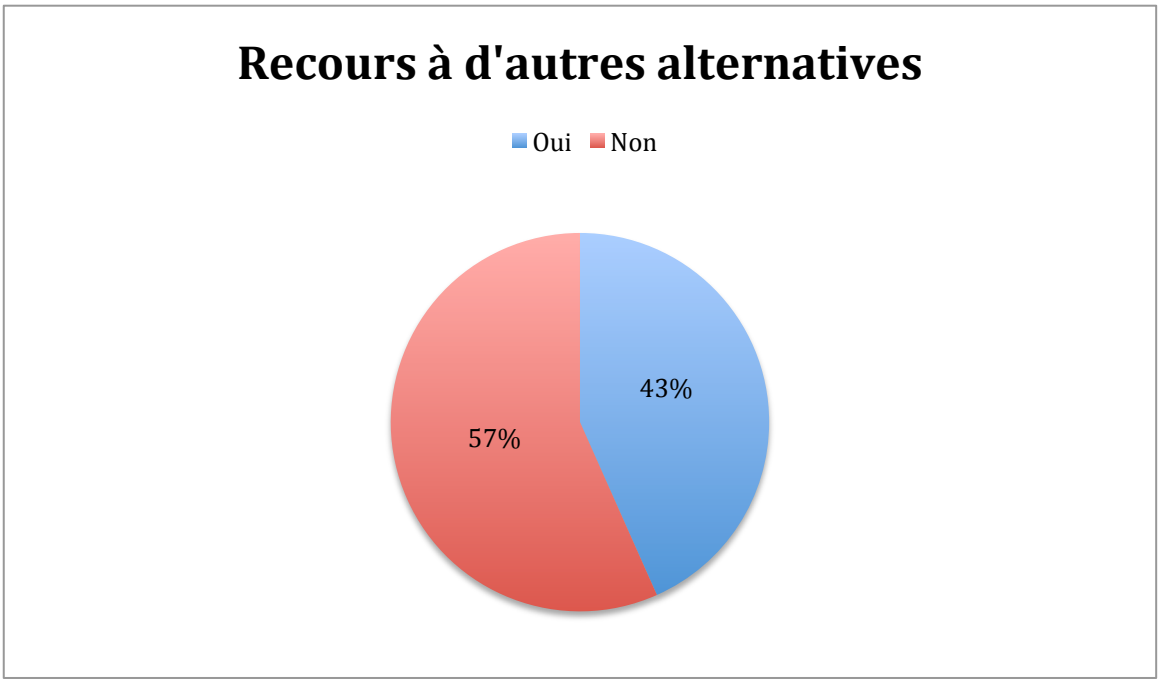


Figure 47 : Avez-vous déjà essayé d'autres alternatives ?

La mélatonine est la plus fréquente des alternatives thérapeutiques utilisées suivie par la phytothérapie, l'homéopathie et la relaxation (figure 48). La TCC n'a été utilisée que par 2 personnes. Ce constat nous questionne sur la place accordée aux TCC dans la consultation médicale, la connaissance du patient et/ou du professionnel de santé sur les thérapies comportementales.

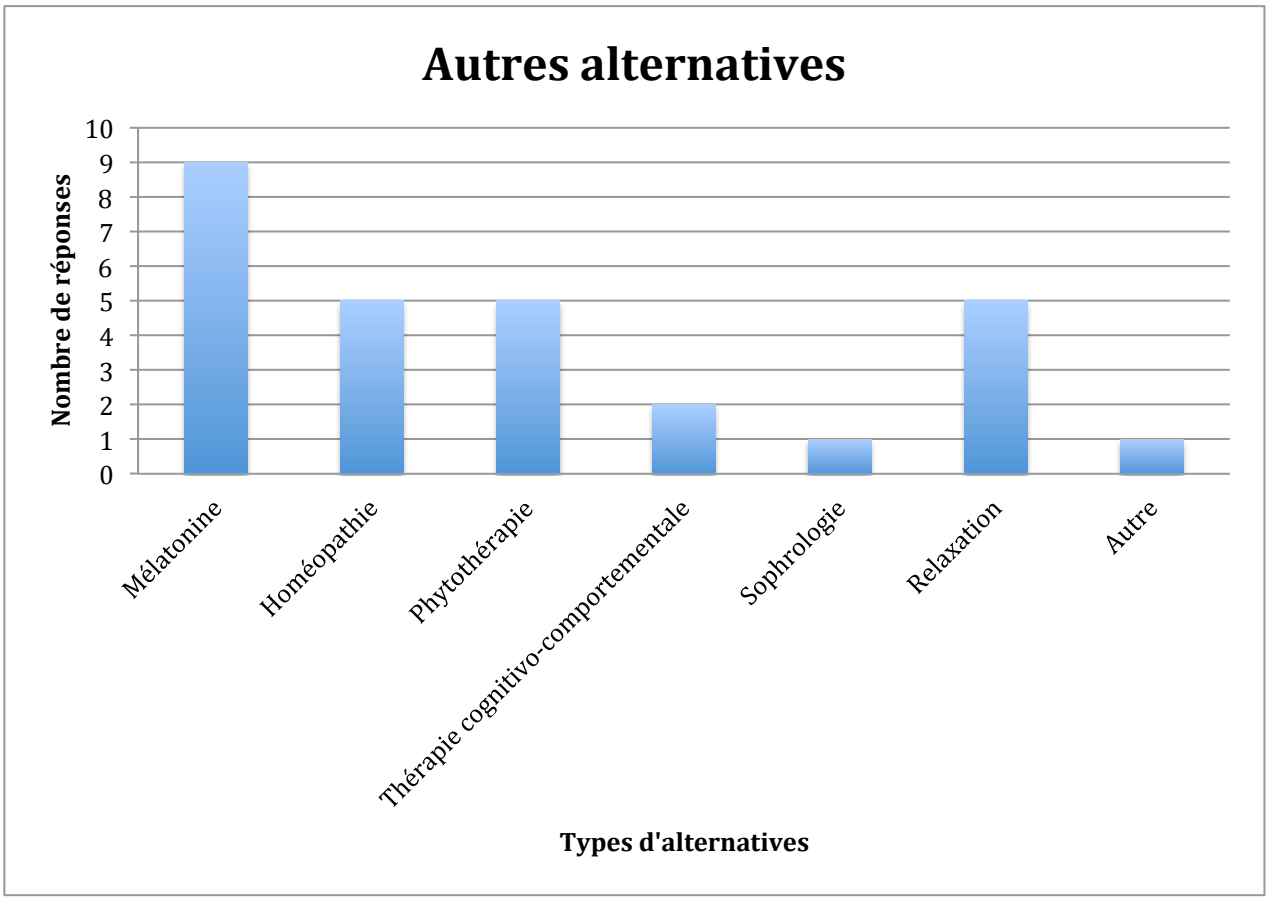


Figure 48 : Autres alternatives testées par les participants

Réponse question 9 : « Quels types d'informations souhaitez-vous que votre pharmacien vous apporte ? »

Seulement 8 personnes sont intéressées par des informations supplémentaires. Presque les 3/4 des patients interrogés ne souhaitent pas de compléments d'informations. Ces chiffres peuvent se justifier de diverses manières :

- certains patients ont déjà eu connaissance de ces informations par le médecin ou pharmacien antérieurement
- certains patients ne voient pas ce que pourraient leur apporter des informations sur le sommeil dans la prise en charge de leur pathologie

- certains patients satisfaits de leur traitement, ne voient pas l'intérêt d'utiliser d'autres méthodes

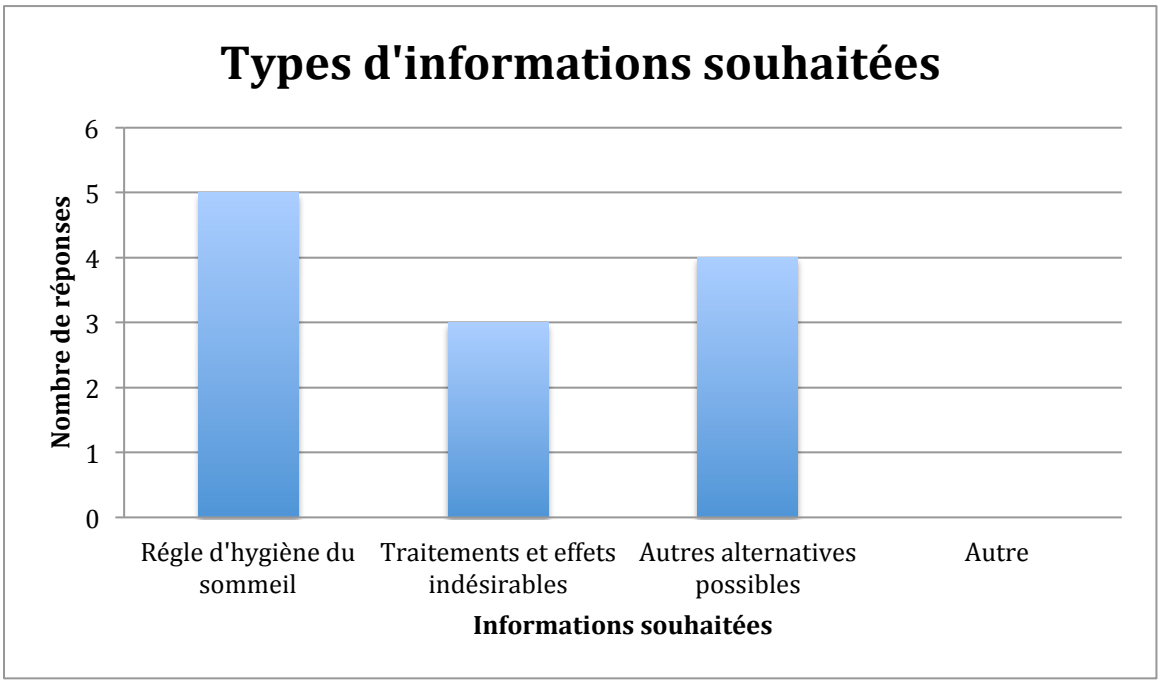


Figure 49 : Quels types d'informations souhaitez-vous que votre pharmacien vous apporte ?

C. Discussion

Les résultats de cette étude observationnelle, réalisée au sein d'une officine, sont établis à partir des réponses obtenues par les patients grâce à un questionnaire. La majorité des questionnaires ont été remplis au comptoir, par le patient, au cours de la préparation de son ordonnance. Un nombre limité de personnes l'a rempli à domicile, puis retourné à l'officine. En raison des limites de cette étude, les résultats sont à interpréter avec prudence.

La population cible est établie à partir des personnes de plus de 65 ans se présentant à la pharmacie avec une prescription d'hypnotique. Cette étude exclut donc les personnes qui sont en institutions et restreint le recueil des données des plus âgés. Compte tenu de l'âge de la population ciblée, il a été plus difficile de récolter les réponses des personnes dont le traitement est récupéré par un tiers, conjoint ou aidant, et a constitué une perte d'informations concernant ces patients. A l'officine, les patients ont été très coopérants, seulement 2 personnes ont refusé de répondre.

La durée de l'étude s'étend sur 4 mois. Il est intéressant de noter qu'il s'agit principalement d'une patientèle fidèle à leur pharmacie, constituée d'habitants du quartier, revenant régulièrement pour leurs renouvellements d'ordonnances.

Les différentes limites concernant l'âge, le temps et la restriction à une seule officine ont réduit le nombre de questionnaires à 30. Le faible nombre de personnes incluses restreint donc la puissance de l'étude. Toutefois la majorité des résultats obtenus, au cours de notre étude, est à l'image des études menées sur un plus grand échantillonnage. Pour cela nous nous appuierons sur le rapport établis par l'ANSM, paru en avril 2017 « l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », les données issues de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (Afmps) et quelques études réalisées dans différents pays.

Dans notre enquête, nous avons un sex ratio de 0,36. Le rapport homme/femme n'est pas équilibré et nous constatons que la population consommatrice d'hypnotique est essentiellement féminine. La littérature nous confirme que les femmes sont plus sujettes aux troubles du sommeil. Selon le rapport de l'ANSM, 63% des utilisateurs d'hypnotiques sont des femmes dont 43,2% sont âgées de plus de 65 ans. Quelle que soit la tranche d'âge, ce sont les femmes les plus grandes consommatrices d'hypnotiques. [84]
Concernant l'âge des participants de notre étude, 80% ont moins de 80 ans. Le quota de réponses des plus de 80 ans étant relativement faible (n=6) pour les raisons évoquées précédemment, la représentation de cette tranche d'âge est peu significative. Dans la littérature, la prévalence de l'utilisation des hypnotiques augmente avec l'âge. Les données issues d'Ameli en 2018 concernant les personnes traitées par hypnotiques confirment cette augmentation avec l'âge : 46,14 ‰ des 65-74 ans sont traités par hypnotiques tandis que chez les plus de 75 ans il en est recensé 76 ‰.[180] La faible proportion dans notre étude de patients âgés de plus de 80 ans ne nous permet pas d'établir les mêmes conclusions.

Lors du dépouillage des questionnaires anonymes, 2 personnes prenant une benzodiazépine ou apparenté ont signalé avoir une apnée du sommeil. Compte tenu que la prise de benzodiazépine est contre-indiquée avec un SAHOS ; des précisions supplémentaires seraient nécessaires :

- les apnées du sommeil ont-elles été signalées au médecin prescripteur ?
- un diagnostic a t'il été établi ?

Ce constat pourrait faire l'objet de mesures d'améliorations dans l'information au patient sur ces troubles organiques qui peuvent être à l'origine des insomnies.

La difficulté d'endormissement et les réveils nocturnes sont les symptômes les plus évoqués par les patients. Ces symptômes sont aussi en lien avec les modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge. Les professionnels de santé ont un devoir d'information des patients sur ces modifications afin d'identifier les vraies insomnies, le retentissement sur la qualité de vie ainsi que les étiologies, pour mieux adapter la prise en charge. Dans cette étude l'item « stress et anxiété » a été coché 13 fois et celui de la « dépression » 6 fois, sachant que certaines personnes ont coché les 2 items. Parmi ces patients 60% ont un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur associé.

Indépendamment des symptômes évoqués par les patients, nous avons pu observer que dans 50% des cas l'hypnotique est associé à un anxiolytique et/ ou un antidépresseur ; 47% un anxiolytique, 20% ont un antidépresseur et 33% ont un antidépresseur et un anxiolytique associé à l'hypnotique. L'anxiété et la dépression sont des causes fréquentes d'insomnie.

Parmi les molécules hypnotiques disponibles sur le marché, nous constatons que les apparentés aux benzodiazépines sont les plus fréquemment prescrits, avec en tête de liste zolpidem (STILNOX®) principalement chez les plus âgés. Dans 67% des cas le traitement est prescrit par le médecin généraliste. Selon le rapport de l'ANSM de 2017, le traitement est majoritairement initié par le médecin généraliste (82%) et les apparentés aux benzodiazépines sont également les molécules les plus prescrites. La diminution de la consommation des benzodiazépines est compensée par une augmentation de la consommation des apparentés [84]. Ce phénomène est retrouvé dans d'autres pays Européen comme le démontre une étude irlandaise réalisée entre 2005 et 2015 [181]. La molécule la plus utilisée en France en 2015 chez les plus de 65 ans était le zolpidem (STILNOX®). Ces résultats confortent ceux recueillis au sein de l'officine.

Conformément aux recommandations françaises, chez la personne âgée, on retrouve bien des prescriptions de molécules à demi-vie courte et sans métabolite actif.

Des mesures ont été prises en 2017, en instaurant le zolpidem (STILNOX®) sur le registre des assimilés aux stupéfiants. Une étude sur l'impact de la nouvelle réglementation du zolpidem (STILNOX®) dans le département du Rhône révèle une diminution de 41,8% des délivrances de zolpidem (STILNOX®). En revanche, les dispensations de zopiclone (IMOVANE®) de 3,75 et 7,5 mg ont progressé de 18,4% et 16,7%. [182] Dans notre officine, en 2020, zopiclone (IMOVANE®) représente 38,9% tandis que zolpidem (STILNOX®) seulement

12,3% des délivrances de benzodiazépines et apparenté à visée hypnotique. Dans notre enquête, le zolpidem (STILNOX®) reste cependant encore majoritairement très prescrit chez les plus âgés. Parmi les plus jeunes de notre population cible, zopiclone (IMOVANE®) est la molécule la plus consommée des benzodiazépines et apparentés.
Nous avons constaté que 2 participants de l'étude ont une prescription de 2 hypnotiques (Alimémazine (THERALENE®) + benzodiazépines ou apparentés). Selon les recommandations du bon usage de la HAS « le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire », en effet cela majore surtout la survenue d'effets indésirables et il n'a pas été démontré une plus grande efficacité [183]. De plus, l'utilisation d'un antihistaminique ayant des propriétés anticholinergique pour une personne de plus de 65 ans est considérée comme une prescription potentiellement inappropriée.

Nous avons également observé des durées de prescription supérieures aux recommandations et dans 87% des cas, ces périodes de traitements sont supérieures à 1 an. Pour 77% des patients la prise journalière est régulière.
Il est à noter l'absence de primo-prescription dans cette étude, plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- la durée de l'étude n'a pas permis de rencontrer une initiation de traitement dans la population cible
- la consommation d'hypnotique a débuté avant l'âge de 65 ans
- les médecins limitent une primo-prescription de benzodiazépine chez les plus de 65 ans.

Cette étude met en évidence une durée de traitement et des doses utilisées chez le sujet âgé supérieures aux recommandations émises pour cette population particulière. Ainsi, ces prescriptions peuvent être qualifiées comme inappropriées chez la personne âgée en tant que « *misuse* », c'est-à-dire que l'indication pour laquelle le traitement est initié est conforme aux recommandations mais la prescription en termes de posologie et de durée (renouvellement d'ordonnance) n'est pas en adéquation avec les recommandations chez le sujet âgé. Le non-respect de ces recommandations expose ces patients, qui sont plus sensibles, à la survenue d'effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences délétères : chute, troubles cognitifs, démence…

Selon l'ANSM, entre 2012 et 2014, 14 à 15% des nouveaux utilisateurs d'hypnotiques, tous âges confondus, ont eu lors d'un premier épisode une durée d'utilisation non conforme [84]. Si on compare ce résultat à d'autres données de la littérature, ce phénomène de chronicisation du traitement est retrouvé dans d'autres pays également. Une étude observationnelle dans 8 officines d'Italie, publiée en 2015, démontre également une utilisation à très long terme avec 64% des 181 participants sous traitement depuis plus de 3 ans [184]. En Irlande, l'étude réalisée sur 11 ans, fait également le même constat avec quasiment un tiers des ordonnances d'une durée de plus de 3 mois. [181]

En Belgique, selon une enquête de l'Afmps concernant la consommation des benzodiazépines et apparentés dans les troubles du sommeil, réalisée sur 800 patients entre février et mai 2020, les durées d'utilisations sont, dans la majorité des cas, supérieures à celles recommandées. En effet, 92% des patients sont utilisateurs à long terme et 84% des plus de 65 ans ont recours à des somnifères depuis plus de 1 an [185]. Les résultats obtenus au cours de notre étude (87%) sont similaires avec ceux retrouvés dans les études de différents pays.

L'enquête réalisée par l'Afmps, nous témoigne également que cette tendance à une utilisation prolongée augmente avec l'âge, 84% des plus de 65 ans sont consommateurs depuis plus d'un an contre 72% chez les plus jeunes. Une autre étude, réalisée en Israël entre 2013 et 2015, sur 267 221 personnes corrobore que la majorité des plus âgés sont des utilisateurs à long terme [186]. La prévalence de personnes consommant des hypnotiques pendant plus de 6 mois augmente avec l'âge. En effet, elle représente 59% des plus de 65 ans dont 72% ont plus de 85 ans contre 33% des 21 ans à 64 ans.

L'utilisation au long cours présente également le risque d'instauration d'une tolérance voire dépendance au traitement. Cela se traduit par une augmentation de dose, 27% des patients de notre étude reconnaissent avoir augmenté les doses.

Pour la personne âgée habituée à son hypnotique depuis plusieurs années, il sera plus difficile d'envisager un arrêt de traitement car cela remet en cause un certain équilibre auquel elle est attachée. De plus, elle peut aussi être moins réceptive à tout changement.

Les données issues de l'étude de l'Afmps, mentionnent également que 67% des participants ont déjà tenté d'arrêter en vain et 60 % ont essayé d'autres alternatives comme l'hygiène du sommeil, la phytothérapie, l'homéopathie ou les compléments alimentaires. 20% ont mentionné la thérapie ou le soutien des proches.

Dans notre enquête officinale, 57% des participants ont cherché à arrêter le traitement par benzodiazépines et apparenté. C'est également parmi ces patients que l'on retrouve la majorité de ceux qui ont tenté une autre alternative sans succès : majoritairement la mélatonine, suivie de la phytothérapie et de la relaxation. Il est intéressant de noter que 18% des patients qui ont tenté l'arrêt des hypnotiques sans succès se disent insatisfait de ce traitement.
Nous observons que pour plus de la moitié des participants (57%) n'ont pas testé d'autres alternatives. Ce constat peut suggérer qu'une primo-prescription de benzodiazépine ou apparenté a été établie en première intention.

Ces résultats confortent l'idée qu'un besoin d'informations et d'accompagnement personnalisé sur les différentes alternatives possibles et les modalités de la déprescription sont à envisager.
Concernant la prescription des benzodiazépines, leur durée d'utilisation, les posologies utilisées et le choix de certaines molécules, il semble nécessaire d'élaborer des interventions ciblées afin de palier à ce défaut de respect des recommandations, de prévenir toute nouvelle prescription inappropriée et mettre en place la déprescription. Il est nécessaire d'impliquer tous les protagonistes de la chaine de la prescription/dispensation ainsi que les patients qui sont acteurs de leur traitement.

VI. Rôle du pharmacien

Le pharmacien détient un rôle très important dans la détection des prescriptions inappropriées et le respect du bon usage du médicament. C'est un professionnel de santé de proximité, disponible sans rendez-vous pour le patient.
Il a un rôle de prévention et d'accompagnement qui s'inscrit dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien suite au décret du 3 octobre 2018. Le pharmacien assure un suivi et un accompagnement pharmaceutique notamment lors de la réalisation de bilan de médication chez les patients âgés et polymédiqués.

A. Lors d'une plainte d'insomnie au comptoir

En officine, les troubles concernant le sommeil font l'objet de demandes de conseils très fréquentes. Le pharmacien a donc un rôle essentiel d'écoute et de conseils pour accompagner son patient. Un échange avec le patient à partir de questions ouvertes est primordial afin de recueillir toutes les données nécessaires à la bonne prise en charge du patient dans sa globalité.

A partir des recherches effectuées et des résultats de cette étude, une série de questions pertinentes à poser au comptoir à un patient souffrant de trouble de sommeil a été établie.

Questions à poser	Objectifs de la question
Pour qui est-ce ?	Vérifier à quel patient notre conseil est destiné. Population particulière : enfant, femme enceinte, personnes âgées
Comment se déroulent vos nuits ? Quels sont les symptômes ?	Définir si : - difficulté d'endormissement - réveils nocturnes - réveil précoce
En ressentez-vous des conséquences en journée ?	Présence d'une somnolence diurne, fatigue, irritabilité, difficulté de concentration…
Depuis combien de temps ? Combien de fois par semaine ?	Estimer s'il s'agit d'une plainte aigue ou chronique ainsi que le degré de sévérité : - 1 fois/semaine : insomnie légère - 2 ou 3 fois/semaine : insomnie modérée - 4 fois ou + : insomnie sévère
Selon vous quels seraient la cause, le facteur déclencheur ?	Connaître si l'insomnie fait suite à une période stressante pour la personne, un évènement particulier tel qu'un deuil, un choc traumatique ou émotionnel, une situation professionnelle ou familiale particulière

D'autres symptômes sont-ils présents (ronflement, somnolence, signalement du conjoint au niveau de la respiration, mouvement des jambes) ? Présence de douleurs ? de reflux gastro-intestinaux ? Êtes-vous déprimé, anxieux, stressé ?	Déterminer si présence de signes évocateurs d'un SAHOS ou SJSR qui nécessiteraient une orientation médicale et des examens complémentaires. Déterminer l'existence de causes organiques ou psychiques nécessitant une prise en charge adaptée
Comment se déroule votre rituel de coucher le soir ?	Évaluer si présence d'une cause environnementale ou d'erreur concernant les mesures d'hygiène du sommeil
Avez-vous déjà pris un médicament pour vous soulager ?	Orienter notre conseil
Prenez-vous des médicaments ou êtes-vous suivi pour des pathologies particulières ?	Des comorbidités cardiaques et respiratoires peuvent également être des causes d'insomnie qui devront être soulignées lors d'une consultation avec le médecin La consommation de médicaments stimulants est une étiologie d'insomnie Cela nous permet également de tenir compte des interactions éventuelles et du terrain pathologique dans l'orientation de notre conseil

L'objectif de ces questions est :

- d'identifier la nature de la plainte
- d'orienter vers une consultation médicale appropriée si l'on soupçonne un trouble organique du sommeil ou une pathologie aigue ou chronique
- Identifier les facteurs environnementaux, le mode de vie, l'usage de substances perturbatrices du sommeil afin de rappeler les règles hygiéno-diététiques
- Détecter les fausses croyances en matière de sommeil ; dans le cas de la personne âgée le pharmacien a un rôle d'information sur les modifications physiologiques liées à l'âge et qui peuvent impacter le sommeil sans pour autant être pathologiques

Le pharmacien peut remettre des fiches conseils sur les mesures d'hygiènes du sommeil et apporter des explications sur le contrôle du stimulus, la restriction du temps passé au lit et éventuellement orienter vers une TCC.

A privilégier	A éviter
✓ Heure de lever et coucher régulière ✓ Environnement favorable : température 18-20°C, obscurité et absence de bruit au coucher ✓ Repas léger le soir ✓ S'exposer à la lumière du jour ✓ Pratiquer une activité physique régulière	× Travailler, manger au lit, regarder les écrans 1h avant le coucher × Sieste trop longue × Prise d'excitants après 17h : coca, café, thé × Activité physique trop intense avant le coucher

Tableau 6 : Rappel des règles d'hygiène du sommeil

A l'officine, différentes solutions peuvent être proposées par le pharmacien, en fonction de l'entretien préalable avec le patient.

	Spécialités	Précautions
Homéopathie	• **Sédatif PC®** : trouble mineur du sommeil et anxiété *Posologie :* 5 granules 3 fois par jour à faire fondre sous la langue ou dissoudre dans de l'eau • **Quiétude®** : trouble mineur de sommeil et nervosité chez l'enfant de plus de 1 an *Posologie :* 5 ml matin et soir	• Ne pas dépasser 15 jours de traitement chez l'adulte et 10 jours chez l'enfant • Prudence en cas d'intolérance au sucre

Phytothérapie	• **Phytostandard®** **Eschscholtzia/valériane :** favorise un sommeil de qualité et une relaxation *Posologie :* 2 à 4 cpr au coucher • **Omezelis®** (Aubépine, mélisse, calcium, magnésium) : troubles légers du sommeil, nervosité avec palpitations *Posologie :* 2 cpr au diner puis 2 au coucher • **Euphytose®** (Passiflore, ballote, aubépine, valériane) : Favorise le sommeil et réduit le stress *Posologie :* 1 à 2 cpr 3 fois par jour en cas de stress, pour le sommeil 1 cpr au diner et 1 au coucher	• Déconseillé aux femmes enceintes, allaitantes • Déconseillé enfant <12 ans • Valériane et passiflore : attention aux personnes sous anticoagulants • Aubépine : éliminer toute pathologie cardiaque
Aromathérapie	• **Camomille noble** • **Lavande vraie** Insomnie et anxiété Préférer : - voie olfactive en diffusion 15 min avant le coucher ou quelques gouttes sur un mouchoir - voie cutanée 5 à 6 gouttes 3 fois par jour sur le plexus solaire ou poignet	

Mélatonine	• **Valdispert® mélatonine 1,9mg** Décalage horaire, difficulté d'endormissement *Posologie :* 1 cpr à faire fondre sur la langue, après le repas 1 à 2h avant le coucher • **Pileje® chronobiane immédiat spray :** Décalage horaire, difficulté d'endormissement *Posologie :* 2 pulvérisations	• Déconseillé femmes enceintes et allaitantes, enfants et adolescents • Déconseillé maladies auto-immunes, insuffisant hépatique, épileptique, asthmatique, trouble de l'humeur ou du comportement • Patient sous AVK : surveillance de l'INR • Déconseillé personne exerçant une activité nécessitant une vigilance soutenue
Allopathique	• **Doxylamine Donormyl®** insomnie occasionnelle de l'adulte *Posologie :* ½ cpr à 2 cpr max 15 à 30 min avant le coucher *Durée :* 2 à 5 jours max	• CI : troubles urétroprostatiques, glaucome aigue, allaitement • Prudence chez la personne âgée, insuffisant hépatique et rénal et en cas de syndrome d'apnée du sommeil • Interactions avec autres antihistaminiques, sédatifs, atropiniques, alcool

Tableau 7 : liste non exhaustive de spécialités disponibles en officine sans ordonnance

B. Lors d'une première délivrance d'hypnotique

Lors d'une première délivrance d'hypnotique, le pharmacien doit :

- vérifier la conformité de l'ordonnance avec les recommandations
    - respect de la réglementation : ordonnance sécurisée pour le zolpidem (STILNOX®)
    - la molécule, le dosage et la posologie doivent être adaptés au patient
    - la durée du traitement est limitée à 4 semaines
    - vérification de l'absence de contre-indication et d'interactions médicamenteuses
- expliquer au patient les modalités de prise (le comprimé est administré au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré en cas de réveil nocturne)
- informer sur la durée de prise qui doit être la plus courte possible, le traitement ne doit pas être arrêté brutalement, l'arrêt est progressif
- sensibiliser le patient sur les éventuels effets indésirables, la tolérance, la dépendance, la possibilité d'effet résiduel diurne
- rappeler les règles d'hygiène du sommeil

Le pharmacien peut s'appuyer sur des fiches conseils qui seraient remises au patient lors de la dispensation. L'Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) a mis en place des fiches *(annexe 2)* destinées à sensibiliser à la iatrogénie médicamenteuse et au bon usage du médicament.
Il est conseillé d'alimenter le dossier pharmaceutique afin de prévenir le mésusage. Le pharmacien doit également être vigilant face au détournement de ces molécules et le risque de fausses ordonnances.

C. Lors d'un renouvellement

Lorsque le patient revient pour « renouveler » son ordonnance d'hypnotique, en plus de l'analyse réglementaire et pharmaceutique de l'ordonnance, le pharmacien doit vérifier que le patient ne renouvelle pas trop tôt par rapport à la dernière délivrance.

Il convient de vérifier si :

- la molécule et/ou la posologie ont été modifiées
- les mesures d'hygiènes du sommeil sont bien comprises et appliquées par le patient
- des effets indésirables sont présents

Il est important de s'assurer si le traitement a été réévalué et s'il ne s'inscrit pas dans une chronicité. Le pharmacien doit évoquer le sevrage et accompagner le patient dans sa démarche. Il peut s'appuyer sur une fiche réalisée par l'Omedit pour sensibiliser à la déprescription et amorcer le sevrage *(annexe 3)*. Le réseau canadien dans le cadre de la déprescription a établi des brochures destinées aux patients et un plan de sevrage sur lesquels pourraient s'appuyer le pharmacien en collaboration avec le médecin référent du patient *(annexe 4 et 5)*.

D. Pertinence des questions au comptoir

Il est important de poser les bonnes questions au comptoir, de connaître le besoin et l'utilisation notamment dans les médicaments en automédication par exemple le cas de l'oxomémazine (Toplexil®) qui est parfois utilisé pour ses visées sédatives.

Également au travers de sa relation avec son patient, le pharmacien pourra détecter un problème d'insomnie, d'apnée du sommeil… lors d'une évocation de fatigue diurne.

Conclusion

Le sommeil est un besoin physiologique nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme, il est indispensable à la récupération physique, psychologique et intellectuelle. Avec l'âge, le sommeil se modifie et la limite avec un sommeil pathologique est parfois difficile à définir chez le sujet âgé. Les plaintes d'un mauvais sommeil sont donc fréquentes et il est essentiel de déterminer la ou les causes possibles, en interrogeant le patient, afin de l'accompagner au mieux et d'optimiser la prise en charge.

Les hypnotiques, dont les plus prescrits sont les benzodiazépines et apparentés, se présentent comme une solution efficace pour faciliter l'endormissement et maintenir le sommeil. Cependant leur indication est limitée aux insomnies transitoires sévères et pour une courte période. Malgré de nombreuses recommandations émises par les autorités de santé dans le but de promouvoir le bon usage et limiter leurs prescriptions, les benzodiazépines et apparentés restent un problème de santé publique quant à leur surconsommation et leur utilisation. Les benzodiazépines et apparentés sont souvent utilisés durant de trop longues périodes et les posologies ne sont pas forcément adaptées en fonction de l'âge, comme nous avons pu le constater au cours de l'étude. La prise au long cours et à des posologies parfois non adaptées à l'âge favorise l'apparition de tolérance, de dépendance et augmente le risque de chute et de démence qui est préjudiciable pour la personne âgée.
Il apparaît comme essentiel de sensibiliser les patients à ces risques, d'évaluer le « bénéfice / risque » du traitement et de s'inscrire dans une démarche de déprescription des médicaments inappropriés, principalement chez le sujet âgé souvent polymédiqué. La dépendance et les symptômes de sevrage peuvent rendre difficile l'arrêt qui devra donc se faire par diminution progressive.

Les nouvelles missions du pharmacien offrent la possibilité de réaliser des bilans de médication à l'officine permettant d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient et d'envisager la déprescription de médicament inapproprié afin d'éviter les accidents iatrogènes. Par ses compétences pharmaceutiques, sa disponibilité et la proximité avec le patient, le pharmacien veille au bon usage des hypnotiques, accompagne le patient dans l'arrêt du traitement et l'oriente vers d'autres alternatives thérapeutiques. Il a un rôle à jouer dans l'information sur les règles d'hygiène du sommeil et sur les différentes thérapeutiques possibles. Ces alternatives thérapeutiques devraient être utilisées en première intention, *à*

fortiori chez le sujet âgé. Au cours de mon étude, nous avons pu constater que 57% des participants n'ont pas eu recours à d'autres alternatives.
La HAS recommande dans le traitement de l'insomnie chronique les TCC mais ces thérapies sont encore peu accessibles par leur coût, leur temps et le faible nombre de thérapeutes formés. Les professionnels de santé doivent être suffisamment sensibilisés sur ces thérapies comportementales susceptibles d'aider le patient insomniaque. Par ses connaissances en la matière, le pharmacien pourra diffuser l'information, donner des explications et aiguiller vers des thérapeutes.

La problématique de la chronicité des prescriptions d'hypnotiques n'est pas propre aux personnes âgées. Les mesures préventives et éducatives doivent être prises dès le plus jeune âge, car il est beaucoup moins aisé de modifier les habitudes et croyances chez un sujet âgé.

La situation sanitaire que nous connaissons actuellement et les semaines de confinement ont altéré la qualité de sommeil et augmenté l'anxiété de la population générale. Cela s'est fait ressentir sur le nombre de dispensation d'hypnotiques et d'anxiolytiques qui a augmenté de 6,9% et 1,2% respectivement [187]. Face à cette hausse de la consommation d'hypnotiques, les professionnels de santé doivent veiller au bon usage, informer et sensibiliser afin de prévenir l'instauration d'une chronicité des hypnotiques.

Une coordination pluridisciplinaire est indispensable à la bonne prise en charge du patient et pour mettre en place la déprescription. Avec le développement de la pharmacie clinique, le métier du pharmacien est en constante évolution. Sur le plan international, le pharmacien en Australie peut réaliser des visites à domicile en collaboration avec le médecin afin d'améliorer l'observance et simplifier les traitements. Au Canada, les pharmaciens peuvent ajuster les posologies et dosages sur les ordonnances et un programme de déprescription concernant certaines classes de médicaments, dont les hypnotiques, a été instauré.
En France, nous pouvons espérer encore de nouvelles missions pour le métier de pharmacien.

Annexes

Annexe 1 : questionnaire de l'étude réalisée en officine

Questionnaire

Je réalise une étude, dans le cadre de ma thèse de 6ème année de pharmacie, sur la prise en charge des troubles du sommeil chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ce questionnaire anonyme ne vous prendra que quelques minutes. En vous remerciant de votre participation.

A remplir par le pharmacien ou préparatrice :

Sexe : Age :

Nom de l'hypnotique (dosage et posologie) :

Autre traitement (anxiolytique ou antidépresseur) :

1 : Quels sont vos symptômes ?

- ☐ des difficultés d'endormissement
- ☐ de nombreux réveils la nuit
- ☐ une somnolence la journée
- ☐ apnée du sommeil
- ☐ besoin de bouger vos jambes au repos
- ☐ Stress, anxiété
- ☐ Dépression
- ☐ Autre :

2 : Qui vous a prescrit ce médicament la première fois ?

- ☐ un médecin généraliste
- ☐ un psychiatre
- ☐ autre :

3 : Depuis combien de temps prenez- vous ce médicament pour dormir ?

- ☐ Moins de 1 mois ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ Moins de 6 mois ☐ Plus de 1 an

4 : Le prenez-vous tous les jours ?

☐ Oui ☐ Non Si non à quelle fréquence ?

5 : Avez-vous déjà essayé d'arrêter ?

☐ Oui ☐ Non

6 : Êtes-vous entièrement satisfait de ce traitement ?

☐ Oui ☐ Non

7 : Avez-vous déjà eu besoin d'augmenter les doses ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui combien de fois par semaine et à quelle dose ?

8 : Avez-vous déjà essayé d'autres alternatives ?

☐ Oui ☐ Non

☐ Mélatonine

☐ Homéopathie

☐ Phytothérapie

☐ Thérapie cognitivo-comportementale (avec un psychiatre ou psychologue)

☐ Sophrologie

☐ Relaxation

☐ Autre :

9 : Quels types d'informations souhaitez-vous que votre pharmacien vous apporte ?

☐ Les règles d'hygiènes du sommeil

☐ Votre traitement et ses effets indésirables

☐ Les autres alternatives possibles

☐ Autres :

Annexe 2 : Fiche bon usage des benzodiazépines

FICHE PATIENT

MON MÉDECIN M'A PRESCRIT UNE BENZODIAZÉPINE

COMMENT BIEN PRENDRE MON TRAITEMENT ?

Lequel ?	☐ Bromazépam (LEXOMIL®)	☐ Oxazépam (SERESTA®)	☐ Alprazolam (XANAX®)	☐ Lorazépam (TEMESTA®)
	☐Prazépam (LYSANXIA®)	☐ Zopiclone (IMOVANE®)	☐ Zolpidem (STILNOX®)	☐ Autre : .....
Pour quoi ?	☐ Insomnie ☐ Anxiété ☐ Autre : ..... ☐ Je ne sais pas	☐ Dépression ☐ Sevrage alcoolique		
Quand ?	**Respecter la durée, la posologie et le moment prescrit !** Ce traitement m'est prescrit pour une **durée limitée** et son efficacité sera régulièrement évaluée par mon médecin.			
Comment ?	**Avec un peu d'eau plate.** Si je n'arrive pas à avaler mes médicaments, demander à mon médecin ou mon pharmacien de me proposer une solution adaptée.			

En cas de doute, se référer à la notice du médicament ou aux conseils du médecin ou du pharmacien.

MES NOTES

_____
_____
_____
_____
_____

PRIS AU LONG COURS, MON TRAITEMENT PEUT ENTRAINER LES EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANTS :

- **Somnolence**
- **Troubles de la mémoire**
- **Troubles de l'humeur :** agitation, nervosité, irritation, agressivité
- **Diminution de l'efficacité**
- **Sensation de manque à l'arrêt**
- **Chez les personnes plus âgées : risque de chutes** pouvant conduire à des hospitalisations

✓ **Je suis conscient que ces effets n'apparaissent pas chez tous les patients.**

Je n'hésite pas à en parler avec mon médecin ou mon pharmacien.

Médecin à contacter:
_____
_____
_____

Pharmacien à contacter:
_____
_____
_____

France Assos Santé – La voix des usagers – Normandie

omedit BRETAGNE omedit Normandie

Version 1.0 avril 2020

Annexe 3 : Fiche arrêt benzodiazépine

FICHE PATIENT

ARRÊTER MON MÉDICAMENT (Benzodiazépines/BZD), C'EST POSSIBLE

Lequel ?	☐ Bromazépam LEXOMIL®	☐ Oxazépam (SERESTA®)	☐ Alprazolam (XANAX®)	☐ Lorazépam (TEMESTA®)
	☐ Prazépam (LYSANXIA®)	☐ Zopiclone (IMOVANE®)	☐ Zolpidem (STILNOX®)	☐ Autre : .....
Pour quoi ?	☐ Insomnie ☐ Anxiété ☐ Autre : ..... ☐ Je ne sais pas	☐ Dépression ☐ Sevrage alcoolique		

QUIZ

Je prends une benzodiazépine : ☐ Depuis plus de 3 mois
☐ Parfois plus que la dose prescrite

✓ Si j'ai coché une des affirmations ci-dessus, en parler avec mon médecin ou pharmacien. La prescription de BZD doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 3 mois.

POUR FAVORISER LE SOMMEIL, JE DOIS :

1. Aller me coucher seulement lorsque j'ai sommeil .
2. Utiliser le lit ou la chambre à coucher **uniquement pour dormir** (ou pour les activités intimes).
3. Si je ne peux m'endormir 20-30 minutes après le coucher ou après un réveil, il est conseillé de sortir de la chambre à coucher.
4. Si je ne peux m'endormir 20-30 minutes après le retour au lit, répéter l'étape 3.
5. Utiliser l'alarme pour me réveiller à la même heure chaque matin.
6. Ne pas faire de sieste .
7. Éviter la caféine l'après-midi .
8. Éviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédant le coucher.

SI J'ARRÊTE, J'AI :

- 1 médicament en moins à prendre par jour.
- Une diminution du risque d'effets néfastes à long terme :

  Chute - Perte de mémoire - Somnolence

  Tolérance – dépendance
- Une diminution des interactions avec d'autres médicaments.
- Une diminution du risque d'addiction au traitement.

MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

✓ Possible sensation de manque à l'arrêt du traitement

✓ Possible apparition de : Maux de tête
Douleurs musculaires
Anxiété
Irritabilité
Difficultés à trouver le sommeil
Sudation

Ces effets sont **temporaires**, ils vont disparaître rapidement.

MON TRAITEMENT PEUT ÊTRE ARRÊTÉ PROGRESSIVEMENT AFIN DE LIMITER CES EFFETS .

En cas d'apparition de ces effets, ne pas hésiter à contacter mon médecin ou mon pharmacien.

Annexe 4 : Algorithme de déprescription

Août 2018

deprescribing.org | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA)

Pourquoi le patient prend-il un BZRA?

En cas de doute, vérifier ses antécédents: anxiété, consultations antérieures en psychiatrie, amorcé en milieu hospitalier pour traiter un trouble du sommeil, ou une réaction de deuil.

- Insomnie seule OU insomnie avec gestion de comorbidités sous-jacentes
  Pour ceux dont l'âge ≥ 65 ans : prise de BZRA, indépendamment de la durée (éviter comme traitement de première ligne chez les personnes âgées)
  Entre 18-64 ans : prise de BZRA > 4 semaines

- Autres problèmes de sommeil (p. ex. syndrome des jambes sans repos)
- Anxiété non gérée, dépression, problème de santé physique ou mentale qui pourrait causer ou aggraver l'insomnie
- Benzodiazépines spécifiquement efficaces contre l'anxiété
- Sevrage alcoolique

Continuer BZRA

- Minimiser l'utilisation de substances qui aggravent l'insomnie (caféine, alcool, etc.)
- Traiter les troubles sous-jacents
- Envisager la consultation d'un psychologue, psychiatre, spécialiste du sommeil

Impliquer les patients

(Discuter avec eux des risques potentiels, avantages, plan de sevrage, symptômes et durée)

Recommander la déprescription

Réduire les doses puis cesser la prise du BZRA

(Réduire graduellement les doses en collaboration avec le patient; p.ex. ~25 % à chaque quinzaine et, si possible, 12,5 % de réduction vers la fin et/ou planification de jours sans médicament)

- **Patients âgés de plus de 65 ans** (forte recommandation selon une revue systématique et approche GRADE)
- **Patients âgés entre 18-64 ans** (recommandation faible selon une revue systématique et approche GRADE)
- Offrir des conseils sur les comportements liés au sommeil; envisager la TCC, si disponible (voir au verso)

Suivi toutes les 1-2 semaines pendant la réduction des doses

Bienfaits attendus

- Peut améliorer la vigilance et la cognition; peut diminuer la sédation diurne et les chutes

Symptômes de sevrage

- Insomnie, anxiété, irritabilité, sudation, symptômes gastro-intestinaux (tous sont habituellement légers et durent de quelques jours à quelques semaines)

Utiliser des approches non pharmacologiques pour gérer l'insomnie

Utiliser des approches comportementales et/ou TCC (voir au verso)

En cas de réapparition des symptômes :

Envisager

- Maintien de la dose de BZRA actuelle pour 1-2 semaines, puis reprendre la réduction des doses très graduellement

Autres médicaments

- D'autres médicaments peuvent être utilisés pour gérer l'insomnie. L'évaluation de leur innocuité et efficacité dépasse le cadre du présent algorithme.

Pour de plus amples renseignements, consulter les lignes directrices pour la déprescription de BZRA.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).

deprescribing.org Bruyère Institut de recherche Research Institute open Ontario Pharmacy Evidence Network

Annexe 5 : Exemple plan de sevrage benzodiazépine

SEMAINES	PLAN DE SEVRAGE							✓
	LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM	
1 et 2	◓	●	●	●	◓	●	●	
3 et 4	◓	●	◓	◓	●	◓	◓	
5 et 6	◓	◓	◓	◓	◓	◓	◓	
7 et 8	◓	◔	◓	◓	◔	◓	◓	
9 et 10	◓	◔	◓	◔	◓	◔	◓	
11 et 12	◔	◔	◓	◔	◔	◓	◔	
13 et 14	◔	◔	◔	◔	◔	◔	◔	
15 et 16	✕	◔	✕	✕	◔	✕	◔	
17 et 18	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	

Légende

● Pleine dose ◓ La moitié de la dose ◔ Le quart de la dose ✕ Aucune dose

***RÉFÉRENCES :** American Geriatrics Society 2019 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.15767; Otto *et al.*(2010). Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):720-7. Finkle *et al.*(2011). Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription of zolpidem, alprazolam, lorazepam or diazepam in older adults. J Am Geriatr Soc 2011;59(10):1883-1890. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, *et al*. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. Bmj. 2014;349:g5205.

Date de révision: 16 mai 2017

Bibliographie

[1] Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. 3ème édition, Elsevier Masson, 2019.

[2] Sommeil. (Internet) Inserm – La science pour la santé. (cité le 19 septembre 2020). Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil.

[3] Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. EMC - Neurologie 2004; 1:458–80.

[4] Les cycles du sommeil. (Internet) Sommeil.org. (cité le 5 octobre 2020) Disponible sur : https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/les-cycles-du-sommeil/.

[5] Créange A, Defebvre L, Zuber M. Neurologie. 5ème édition, Collège des enseignants de neurologie, 2019.

[6] Doucet J, Kerkhofs M. Exploration du sommeil chez l'adulte et l'adolescent. EMC - Psychiatrie 2004; 1:176–87.

[7] Poirot I, Schröder CM, Association du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, Société française de recherche et médecine du sommeil. Sommeil, rythmes et psychiatrie. Paris: Dunod; 2016.

[8] L'organisation du sommeil. (Internet) Réseau Morphée. (cité le 2 novembre 2020) Disponible sur : https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troublesinformations/lorganisation-du-sommeil/les-cycles-du-sommeil.

[9] Stade I: l'endormissement. (Internet) Sommeil.univ-lyon (cité le 23 janvier 2021) Disponible sur : http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade1.php.

[10] Stade II: le sommeil lent et léger. (Internet) Sommeil.univ-lyon (cité le 23 janvier 2021) Disponible sur : http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade2.php.

[11] Stades III et IV: le sommeil lent et profond. (Internet) Sommeil.univ-lyon (cité le 23 janvier 2021) Disponible sur : http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade34.php.

[12] Stade V: le sommeil paradoxal. (Internet) Sommeil.univ-lyon (cité le 23 janvier 2021) Disponible sur : http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade5.php.

[13] Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. (Internet) Collège Enseignement Neurologie 2016 (cité le 31 octobre 2020) Disponible sur : https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-du-sommeil-lenfant-ladulte.

[14] Les examens du sommeil. (Internet) Réseau Morphée. (cité le 20 novembre 2020) Disponible sur : https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/comment-explorer-le-sommeil.

[15] Comment explorer l'insomnie. (Internet) Réseau Morphée. (cité le 23 janvier 2021) Disponible sur : https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/insomniaque/comment-explorer-linsomnie.

[16] Vecchierini M-F. Comment évaluer la somnolence diurne ? Revue des Maladies Respiratoires 2006; 23:97–101.

[17] Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. Consensus. Hypersomnolence : évaluation et limites nosographiques. Médecine Sommeil 2017; 14:132–7.

[18] Roisman G, Ibrahim I, Escourrou P. Pourquoi et comment diagnostiquer les troubles respiratoires du sommeil ? Revue de Pneumologie Clinique 2009; 65:203–13.

[19] Chronobiologie. (Internet) Inserm – La science pour la santé (cité le 19 octobre 2020) Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie.

[20] Léger. Horloge biologique et rythme veille sommeil. Cahiers de nutrition et de diététique 2005.

[21] Gronfier C. Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. Archive des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2009; 70:253–61.

[22] Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. Médecine Sommeil 2009; 6:12–24.

[23] Figure 10: Voie de biosynthèse de la mélatonine. (Internet) ResearchGate. (cité le 28 juin 2021) Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Voie-de-biosynthese-de-la-melatonine-Menard-2011_fig10_333774621.

[24] Touitou Y. Dysfonctionnements de l'horloge biologique et leurs traitements. Annales Pharmaceutiques Françaises 2008; 66:146–57.

[25] Mahler T, Dos Santos G. Les découvertes de la chronobiologie. Le Point n°2320 du 23 février 2017 page 2.

[26] Rôle du sommeil. (Internet) Sommeil.org. (cité le 29 novembre 2020) Disponible sur : https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/role-du-sommeil/

[27] Peter L, Pachoud B, Ravassard P, *et al*. Le travail de la mémoire pendant le sommeil. Médecine Sommeil 2008; 5:24–9.

[28] Le sommeil et la prise de poids sont étroitement liés. (Internet) Cenas. (cité le 25 octobre 2020) Disponible sur : https://www.cenas.ch/blog-du-sommeil/le-sommeil-et-la-prise-de-poids-sont-etroitement-lies/.

[29] Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, *et al*. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. Sleep 2015; 38:1353–9.
[30] Sommeil et Vigilance n°15 2006. (Internet) SFRMS. (cité le 2 novembre 2020) Disponible sur : https://www.sfrms-sommeil.org/vie-professionnelle/revues-publications/revues/sommeil-et-vigilance/.
[31] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. Biological Psychiatry 2016; 80:40–52.
[32] Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, *et al*. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. 1994.
[33] Desseilles M. Sommeil, rêves et régulation des émotions. 2011.
[34] Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre. (Internet) INVS. (cité le 19 septembre 2020) Disponible sur : https://institut-sommeil-vigilance.org/bibliotheque-de-supports/.
[35] Ohayon MM. Prévalence et comorbidité des troubles du sommeil dans la population générale. La Revue du Praticien 2007; 57:8.
[36] Paquereau PJ, Beaudet T. « Préservons notre capital santé, prenons soin de notre sommeil ! » INVS 2019; 16.
[37] Parasomnies et comportements anormaux au cours du sommeil. (Internet). (cité le 16 juillet 2021) Disponible sur : https://www.edimark.fr/lettre-psychiatre/parasomnies-comportements-anormaux-cours-sommeil.
[38] Sateia, Michael J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest 2014; 146:1387–94.
[39] Billiard M, Dauvilliers Y. Insomnie. EMC – Neurologie 2004; 1:209–22.
[40] Insomnie : quelles sont les causes ? (Internet) Ameli. (cité le 31 octobre 2020) Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants.
[41] L'effet rebond (Internet) Psychotropes.info. (cité le 30 novembre 2020) Disponible sur : http://psychotropes.info/wordpress/2018/04/leffet-rebond/.
[42] Qu'est-ce qu'un syndrome d'apnées du sommeil. (Internet) Réseau Morphée. (cité le 29 novembre 2020) Disponible sur : https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/apnees-sommeil/quest-ce-quun-syndrome-dapnees-du-sommeil.

[43] Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil - Tout savoir. (Internet) Cenas. (cité le 17 juillet 2021) Disponible sur : https://www.cenas.ch/apnees-obstructives-sommeil-bref/.

[44] Communiqué : SAOS: le bon traitement pour le bon patient. (Internet) SFRMS. (cité le 25 janvier 2021) Disponible sur : https://www.sfrms-sommeil.org/recherche/actualite-scientifique/communique-saos-le-bon-traitement-pour-le-bon-patient/.

[45] Apnées obstructives du sommeil : facteurs de risque et conséquences. (Internet) Cenas. (cité le 8 novembre 2020) Disponible sur : https://www.cenas.ch/apnees-sommeil-accueil/apnees-sommeil-causes-profils-a-risques/.

[46] Apnée du sommeil. (Internet) Inserm – La Science Pour la Santé. (cité le 8 novembre 2020) Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/apnee-sommeil.

[47] Masson E. Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. EM-Consulte 2018.

[48] Jambes sans repos ou impatiences : définition et causes. (Internet) Ameli. (cité le 9 novembre 2020) Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-jambes-sans-repos-impatiences/definition-causes.

[49] Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee. (Internet) Insee. (cité le 17 août 2021)
Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291#tableau-figure2.

[50] Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee. (Internet) Insee. (cité le 17 août 2021)
Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291.

[51] Vieillissement et santé. (Internet) OMS. (cité le 17 août 2021)
Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.

[52] Boddaert J. Gériatrie. 4ème édition, Elsevier Masson Issy-les-Moulineaux 2018.

[53] Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Revue des Maladies Respiratoires 2004; 21:25–32.

[54] Calcul de la clairance selon Cockroft & Gault et MDRD. (Internet). (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : https://clairance-creatinine.fr/.

[55] Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. Revue de Médecine Interne 2004; 25:582–90.

[56] La iatrogénie chez le sujet âgé. (Internet) HAS. (cité le 15 novembre 2020) Disponible sur : https://pprod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rencontre_regional_ces_-_groupe_ahnac_polyclinique_de_riaumont_iatrogenie.pdf

[57] Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse - Santé publique. (Internet) ClinicalKey Student. (cité le 17 août 2021) Disponible sur : https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294755422000110.

[58] Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie, Pharmaco-économie - UE 6 - Initiation à la connaissance du médicament. (Internet) ClinicalKey Student. (cité le 17 août 2021) Disponible sur : https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294712425500102.

[59] Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie et Société 2002; 25 / n° 103:93–106.

[60] Laroche ML, Roux B, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. Actualités Pharmaceutiques 2017; 56:28–32.

[61] Le reflexe iatrogénique. (Internet) HAS. (cité le 14 novembre 2021). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/epp_pmsa_aide2.pdf

[62] Montemayor T. Sommeil du sujet âgé : Évolution, troubles et prise en charge. Médecine du Sommeil 2008; 5:5–9.

[63] Blain H, Dauvilliers Y. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 2010; 10:6–13.

[64] Clere N. Troubles du sommeil, conseils à l'officine. Actualités Pharmaceutiques 2019; 58:8–10.

[65] Davenne D. Activité physique et sommeil chez les seniors. Médecine du Sommeil 2015; 12:181–9.

[66] Irwin MR, Olmstead R, Motivala SJ. Improving Sleep Quality in Older Adults with Moderate Sleep Complaints: A Randomized Controlled Trial of Tai Chi Chih. Sleep 2008; 31:1001–8.

[67] Yang PY, Ho KH, Chen HC, *et al*. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. Journal of Physiotherapy 2012; 58:157–63.

[68] Léger PD, Legendre S. Sommeil et Nutrition «Préservons notre capital santé, prenons soin de notre sommeil ! ». (Internet) INVS. (cité le 24 avril 2021) Disponible sur : https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2018/12/Actu-Carnet-Sommeil-Nutrition.pdf
[69] Berliet C. Insomnie, rôle de l'équipe officinale. Actualités Pharmaceutiques 2019; 58:11–3.
[70] Recommandations Insomnie de l'adulte. (Internet) VIDAL. (cité le 8 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[71] Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Médecine Sommeil 2007; 4:5–27.
[72] arbre-décisionnel-plainte-récente-sommeil. (Internet) HAS. (cité le 14 novembre 2020) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/arbre_decisionnel__tr.du_sommeil_recents_.pdf
[73] arbre-decisionnel-plainte-chronique-sommeil. (Internet) HAS. (cité le 14 novembre 2020) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/arbre_decisionnel__tr.du_sommeil_chroniques_.pdf
[74] CIRCADIN (mélatonine LP), hypnotique. (Internet) HAS. (cité le 7 février 2021) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique.
[75] ANSM. Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence 2012.
[76] Petit P. Précis de psychopharmacologie médicale. Sauramps médical. 2011.
[77] ANSM. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques 2013.
[78] Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines. (Internet) ANSM. (cité le 14 mars 2020) Disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information.
[79] Lapeyre-Mestre M. Impact des benzodiazépines sur les fonctions cognitives et le risque de démence. Revue des arguments de causalité issus des études observationnelles. Thérapies 2019; 74:407–19.
[80] Spadone C, Glikman M. L'étifoxine : un nouveau regard sur le récepteur GABA et l'anxiété 2008.

[81] Gravielle MC. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? Pharmacological Research 2016; 109:92–100.

[82] Richards G, Schock P, Haefely W. Benzodiazepine receptors: new vistas. Seminars in Neurosciences 1991; 3:191–203.

[83] Buxeraud J, Faure S. Les benzodiazépines. Actualités Pharmaceutiques 2019; 58:24–6.

[84] ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017

[85] Résumé des Caractéristiques du Produit. (Internet) ANSM. (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233212.htm.

[86] HAVLANE cp séc. (Internet) VIDAL. (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.

[87] Résumé des caractéristiques du produit - MOGADON 5 mg, comprimé sécable. (Internet) Base de données publiques des médicaments. (cité le 17 janvier 2021) Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66205536&typedoc=R.

[88] NUCTALON 2 mg cp. (Internet) VIDAL. (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.

[89] Les médicaments de l'insomnie. (Internet) VIDAL. (cité le 8 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.

[90] Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 2016; 16:246–57.

[91] Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis: I. Psychotropic Drugs. Journal of the American Geriatrics Society 1999; 47:30–9.

[92] Poly TN, Islam MdM, Yang H-C, *et al*. Association entre prise de benzodiazépines et risque de fracture de la hanche chez la personne âgée : méta-analyse d'études observationnelles. Revue du Rhumatisme 2020; 87:210–20.

[93] Hooft CSVD, Schoofs MWCJ, Ziere G, *et al*. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. British Journal of Clinical Pharmacoly 2008; 66:276–82.

[94] Quevillon F, Bédard MA. Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées. Santé Mentale Au Québec 2003; 28:23–41.

[95] Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, *et al*. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ 2012; 345:e6231.
[96] Shash D, Kurth T, Bertrand M *et al*. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. Alzheimers Dementia 2016; 12:604–13.
[97] Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé. (Internet) Ministère Solidarité Santé 2021. (cité le 22 janvier 2021) Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante.
[98] Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis le 10 avril. (Internet) Ordre National des Pharmaciens. (cité le 16 janvier 2021) Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Zolpidem-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-depuis-le-10-avril.
[99] IMOVANE 3,75 mg cp pellic. (Internet) VIDAL. (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[100] STILNOX 10 mg cp pellic séc. (Internet) VIDAL. (cité le 31 janvier 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[101] PubChem. Zopiclone (Internet) (cité le 30 janvier 2021) Disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5735.
[102] choix-benzodiazepine_assurance-maladie. (Internet) Ameli. (cité le 14 novembre 2020)
Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine_assurance-maladie.pdf
[103] Thesaurus des interactions médicamenteuses. (Internet) ANSM. (cité le 30 janvier 2021) Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1.
[104] Interactions médicamenteuses et cytochromes. (Internet) ANSM. (cité le 30 janvier 2021) Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1.
[105] Jamet A, Botturi K, Diquet B, *et al*. Histamine : le rôle du médiateur. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2006; 46:474–9.
[106] THERALENE 4 % sol buv en gouttes. (Internet) VIDAL. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.

[107] PHENERGAN 25 mg cp enr. (Internet) VIDAL. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[108] DONORMYL 15 mg cp pellic séc. (Internet) VIDAL. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[109] Hypocrétine. (Internet) Association Française Narcolepsie Cataplexie Hypersomnies Rares. (cité le 26 avril 2021) Disponible sur : https://www.anc-narcolepsie.com/glossaire/hypocretine/.
[110] Dauvilliers Y. Les futurs médicaments des troubles du sommeil et de la vigilance. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2020; 204:1047–52.
[111] Yang LPH. Suvorexant: First Global Approval. Drugs 2014; 74:1817–22.
[112] Eisai's anti-Insomnia drug Dayvigo (Lemborexant) approved in Hong Kong. (Internet). (cité le 26 avril 2021)
Disponible sur : https://www.biospectrumasia.com/news/97/17689/eisais-anti-insomnia-drug-dayvigo-lemborexant-approved-in-hong-kong.html.
[113] Suvorexant. Australian Prescriber 2017; 40:116–7.
[114] Idorsia submits European marketing authorisation application for daridorexant for the treatment of adult patients with insomnia. (Internet) GlobeNewswire News Room 2021. (cité le 26 avril 2021) Disponible sur : https://www.globenewswire.com/fr/news-release/2021/03/03/2185845/0/de/Idorsia-submits-European-marketing-authorisation-application-for-daridorexant-for-the-treatment-of-adult-patients-with-insomnia.html.
[115] Raoul. Idorsia annonce des résultats positifs dans la deuxième étude de phase 3 du daridorexant | 06.07.20. (Internet) Vivre Healthy. (cité le 26 avril 2021) Disponible sur : https://vivre-healthy.fr/idorsia-annonce-des-resultats-positifs-dans-la-deuxieme-etude-de-phase-3-du-daridorexant-06-07-20-6.
[116] Noel S, Vanderheyden J-É, Cazenave M. Bienfaits et troubles du sommeil: Comprendre pour mieux prendre en charge. 2017.
[117] TRAITEMENT DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS. (Internet) AFE. (cité le 9 novembre 2020)
Disponible sur : https://www.france-ekbom.fr/syndrome/traitements.php.
[118] ATARAX 25 mg cp pellic séc. (Internet) VIDAL. (cité le 30 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/atarax-25-mg-cp-pellic-sec-1616.html.

[119] Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale. (Internet) HAS. (cité le 25 avril 2021) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale.
[120] Quera-Salva M-A, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. L'Encéphale 2018; 44:548–57.
[121] Faure S. Une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. Actualités Pharmaceutiques 2008; 47:8.
[122] Lemoine P, Nir T, Laudon M, *et al*. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. Journal of Sleep Research 2007; 16:372–80.
[123] Wade AG, Ford I, Crawford G, *et al*. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years : quality of sleep and next-day alertness outcomes. Current Medical Research and Opinion 2007; 23:2597–605.
[124] Circadin avis commission de transparence. (Internet) HAS. (cité le 7 février 2021) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf
[125] Wade AG, Ford I, Crawford G, *et al*. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months : a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Medicine 2010; 8:51.
[126] L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. (Internet) Anses. (cité le 7 février 2021) Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments.
[127] Claustrat B, Bourgin P, Franco P, *et al*. À propos de l'avis de l'Anses sur les risques liés à la consommation de mélatonine. Médecine Sommeil 2018; 15:92–4.
[128] Pharmacopée française - Substances d'origine végétale. (Internet) ANSM. (cité le 1mars 2021)
Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale.
[129] Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Valeriana officinalis L. Phytothérapie 2008; 6:253–7.

[130] Valeriana officinalis - Valériane en phytothérapie. (Internet) Homeophyto 2010. (cité le 14 mars 2021) Disponibles sur : https://www.homeophyto.com/valeriana-officinalis-valeriane.
[131] Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, *et al*. A combination of Eschscholtzia californica Cham. and Valeriana officinalis L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. Journal of Traditional and Complementary Medicine 2020; 10:116–23.
[132] Bent S, Padula A, Moore D, *et al*. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. The American Journal of Medicine 2006; 119:1005–12.
[133] Passiflore (Passiflora incarnata). (Internet) Creapharma. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.creapharma.ch/passiflore.htm.
[134] Ghedira K, Goetz P. Passiflora incarnate L. : la passiflore officinale (Passifloraceae). Phytothérapie 2013; 11:252–7.
[135] Qu'est-ce que l'aubépine ? (Internet) Dieti Natura. (cité le 14 mars 2021) Disponible sur : https://www.dieti-natura.com/plantes-actifs/aubepine.html.
[136] Aubépine (Crataegus laevigata). (Internet) Creapharma. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.creapharma.ch/aubepine.htm.
[137] Aubépine - Phytothérapie. (Internet) VIDAL. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[138] Melisse. (Internet). (cité 14 mars 2021) Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=melisse_ps.
[139] Babulka P. La mélisse (Melissa officinalis L.). Phytotherapie 2005; 3:114–7.
[140] Mélisse - Phytothérapie. (Internet) VIDAL. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/.
[141] 10 plantes pour lutter contre les insomnies. (Internet). (cité le 14 mars 2021) Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=10-plantes-lutter-insomnie-l-eschscholtzia.
[142] Tilia (fleur) - tilleul - Reconnaissance de plantes, drogues végétales. (Internet). (cité le 1 août 2021) Disponible sur : http://www.droguevegetale.fr/plantes/verna/t/204_tilleul.
[143] Millot M. Le tilleul. Actualités Pharmaceutiques 2010; 49:53–5.
[144] Les huiles essentielles. (Internet) ANSM. (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3.

[145] Baudoux D. Aromathérapie. Dunod; 2017.
[146] L'olfactotherapie les supers-pouvoirs de l'odorat. (Internet) Arkopharma. (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : https://www.arkopharma.com/fr-FR/lolfactotherapie-les-supers-pouvoirs-de-lodorat.
[147] Ce qu'on ne vous dit pas sur les huiles essentielles et les lésions cérébrales. (Internet) Phyto-Aroma. (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : http://www.phyto-aroma.com/recettes-articles-quon-vous-huiles-essentielles-lesions-cerebra-pxl-68_94.html.
[148] Conseils d'utilisation | Pranarôm. (Internet) Pranarôm. (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : https://www.pranarom.fr/fr/content/21-conseils-d-utilisation.
[149] Baudoux D. Chapitre 9. Toxicités et risques à l'emploi des huiles essentielles. Nouveaux Chemins de la Santé 2017; 86–95.
[150] Gong M, Dong H, Tang Y, *et al*. Effects of aromatherapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Affective Disorders 2020; 274:1028–40.
[151] Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F, Marchand J. Huile essentielle de Camomille romaine. Actualités Pharmaceutiques 2020; 59:53–6.
[152] Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Lavande officinale. Actualités Pharmaceutiques 2017; 56:57–60.
[153] Kasper S, Gastpar M, Müller WE, *et al*. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder : a randomized, double-blind, placebo controlled trial. International Clinical Psychopharmacology 2010; 25:277–87.
[154] Karadag E, Samancioglu S, Ozden D, *et al*. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. Nursing Critical Care 2017; 22:105–12.
[155] Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine 2010; 17:94–9.
[156] Allais D. L'oranger amer ou bigaradier. Actualités Pharmaceutiques 2009; 48:47–9.
[157] Bigaradier, oranger amer: botanique, bienfaits et utilisations. (Internet). (cité le 14 mars 2021) Disponible sur : https://www.bio-enligne.com/produits/298-bigaradier.html.
[158] Baudoux D. Verveine citronnée. Nouveaux Chemins de la Santé 2017; 491–4.
[159] Huile essentielle Verveine odorante : puissante et vivifiante 2016. (Internet). (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : https://plante-essentielle.com/huile-essentielle-verveine-odorante/.

[160] Homéopathie : la liste des produits qui ne seront plus remboursés au 1er janvier 2021. (Internet). (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13559.
[161] Roux D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie: conseils et associations possibles. 2016.
[162] Pinto R. Conseil en homéopathie. 2016.
[163] Sédatif PC® Comprimé Sublingual. (Internet) Boiron. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-specialites-homeopathiques/sedatif-pc-comprime-sublingual.
[164] Homéogène® 46. (Internet) Boiron. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-specialites-homeopathiques/homeogene-46.
[165] Tassi P, Thibault-Stoll A, Chassagnon S, *et al*. Thérapie comportementale et cognitive de l'insomnie. Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive 2010; 20:125–30.
[166] Poirot I. Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. Annales Médico-Psychologiques Revue Psychiatrique 2012; 170:202–7.
[167] Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, *et al*. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295:2851–8.
[168] Lopez R, Bosco A, Chenini S, *et al*. Évaluation de l'efficacité d'un programme français de thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie en ligne (Therasomnia®). Médecine Sommeil 2017; 14:42.
[169] Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. Stimulus Control Instructions. Case Studies in Insomnia, Boston; 1991, p. 19–28.
[170] Guides de pratique pour les thérapeutes: selon les diagnostics. (Internet) Thérapie Cognitivo-Comportementale Guide de Pratiques et Autres Outils 2019. (cité le 19 juillet 2021) Disponible sur : https://tccmontreal.com/guides-de-pratique-selon-les-diagnostics/.
[171] Dagneaux S. Chapitre 8. Diminuer la pression d'éveil. Les Ateliers du Praticien 2015; 144–67.
[172] Qu'est ce que la sophrologie ? - Définition de la méthode. (Internet) Chambre Syndicale Sophrologie. (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.chambre-syndicale-sophrologie.fr/definition-sophrologie/.
[173] Le Yoga. (Internet). (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=yoga_th.

[174] Hypnose. (Internet). (cité le 1 mars 2021) Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=hypnotherapie_th.
[175] Luminothérapie. (Internet) Creapharma. (cité le 22 février 2021) Disponible sur : https://www.creapharma.ch/luminotherapie.htm.
[176] Luminothérapie et sommeil en pratique. (Internet) Sommeil.org. (cité le 22 février 2021) Disponible sur : https://www.sommeil.org/conseils-sur-le-sommeil/luminotherapie-et-sommeil/.
[177] Activité physique. (Internet) OMS. (cité le 19 juillet 2021) Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity.
[178] Prescription de l'activité physique adaptée par le médecin traitant aux patients en ALD. (Internet). (cité le 15 mars 2021) Disponible sur : https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/preserver-son-autonomie-et-sa-sante/prescription-de-lactivite-physique-adaptee-par-le-medecin-traitant-aux-patients-en-ald.
[179] Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. (Internet) HAS. (cité le 1 septembre 2020) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale.
[180] Fiche « Traitements hypnotiques (hors pathologies)» (Internet) L'Assurance Maladie. (cité le 11 avril 2021) Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-fiche-traitements-hypnotiques
[181] Cadogan CA, Ryan C, Cahir C, *et al*. Benzodiazepine and Z-drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015. British Journal of Clinical Pharmacology 2018; 84:1354–63.
[182] Chambost E, Chappuy M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône. Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2018; 53:288–300.
[183] Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? (Internet) HAS. (cité le 11 janvier 2021). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie.
[184] Urru SAM, Pasina L, Minghetti P, *et al*. Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia. International Journal Clinical Pharmacy 2015; 37:1004–8.

[185] Actualités AFMPS. (Internet) AFMPS. (cité le 17 avril 2021) Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/actualites?f%5B0%5D=an%3A2021&page=4.
[186] Steinman MA, Low M, Balicer RD, *et al*. Epidemic Use of Benzodiazepines among Older Adults in Israel: Epidemiology and Leverage Points for Improvement. Journal of General Internal Medicine 2017; 32:891–9.
[187] COVID19 et consommation de médicaments : de profondes modifications, dont certaines perdurent en postconfinement. (Internet) VIDAL. (cité le 30 mai 2021) Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/25143-covid-19-et-consommation-de-medicaments-de-profondes-modifications-dont-certaines-perdurent-en-post-confinement.html.

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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