Université de Lille
Année Universitaire 2022/2023

Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE**
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 juillet 2023**
**Par M. MAUFFREY Rémi**

_____

# Alternatives au zolpidem : rôle du pharmacien

_____

**Membres du jury :**
**Président :** Professeur Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER
Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur :** Mme Sylvie SELOSSE,
Docteur en Pharmacie – Pharmacie Selosse à Emmerin

**Faculté de Pharmacie de Lille**
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**
**03 20 96 40 40**
**https://pharmacie.univ-lille.fr**

## Université de Lille

| | |
|---|---|
| Président | Régis BORDET |
| Premier Vice-président | Etienne PEYRAT |
| Vice-présidente Formation | Christel BEAUCOURT |
| Vice-président Recherche | Olivier COLOT |
| Vice-présidente Réseaux internationaux et européens | Kathleen O'CONNOR |
| Vice-président Ressources humaines | Jérôme FONCEL |
| Directrice Générale des Services | Marie-Dominique SAVINA |

## UFR3S

| | |
|---|---|
| Doyen | Dominique LACROIX |
| Premier Vice-Doyen | Guillaume PENEL |
| Vice-Doyen Recherche | Éric BOULANGER |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine | Damien CUNY |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyen RH, SI et Qualité | Hervé HUBERT |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie | Caroline LANIER |
| Vice-Doyen Territoires-Partenariats | Thomas MORGENROTH |
| Vice-Doyenne Vie de Campus | Claire PINÇON |
| Vice-Doyen International et Communication | Vincent SOBANSKI |
| Vice-Doyen étudiant | Dorian QUINZAIN |

## Faculté de Pharmacie

| | |
|---|---|
| Doyen | Delphine ALLORGE |
| Premier Assesseur et Assesseur en charge des études | Benjamin BERTIN |
| Assesseur aux Ressources et Personnels | Stéphanie DELBAERE |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement | Anne GARAT |
| Assesseur à la Vie de la Faculté | Emmanuelle LIPKA |
| Responsable des Services | Cyrille PORTA |
| Représentant étudiant | Honoré GUISE |

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

## Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSE | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

## Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

## Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

**Professeurs certifiés**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

**Professeurs Associés**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

**Maîtres de Conférences Associés**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

**Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

**Enseignant contractuel**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

# Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Table des matières

Remerciements ..... 12

Liste des abréviations ..... 13

Liste des figures ..... 15

Liste des tableaux ..... 16

Introduction ..... 17

I. Sommeil, Insomnie et Zolpidem ..... 18

1) Physiologie du sommeil ..... 18

a. Cycles de sommeil ..... 18

b. Homéostasie du sommeil ..... 19

c. Rythme circadien : l'horloge biologique ..... 19

d. Implication dans le rythme veille-sommeil ..... 20

2) Qualité de sommeil ..... 23

3) L'insomnie ou les insomnies ? ..... 24

a. Définition ..... 24

b. Troubles de l'alternance veille-sommeil liés au rythme circadien ..... 27

4) Le zolpidem ..... 29

a. Indications et posologie ..... 29

b. Mécanisme d'action et pharmacocinétique ..... 29

c. Efficacité et iatrogénie ..... 32

d. Abus et détournement ..... 36

e. Modification des conditions de prescription et de délivrance ..... 37

f. Impact de la modification des conditions de prescription et de dispensation (CPD) ..... 37

II. Alternatives au Zolpidem ..... 39

1) Alternatives médicamenteuses ..... 39

a. Zopiclone (IMOVANE®) ..... 39

b. Nouveau produit : eszopiclone (NOXIBEN®) ..... 42

c. Benzodiazépines ..... 46
d. Antihistaminiques antiH1 à visée sédative ..... 50
e. Antidépresseurs ..... 54
f. Antipsychotiques ..... 62
g. Mélatonine et agonistes des récepteurs à la mélatonine ..... 64
h. Molécules en développement ..... 70
2) Alternatives non médicamenteuses ..... 72
a. Première intention : hygiène du sommeil, thérapies comportementales et cognitives et thérapies alternatives ..... 72
b. Compléments alimentaires ..... 78
c. Compléments alimentaires et médicaments à base de plantes ..... 82
d. Aromathérapie ..... 92
e. Homéopathie ..... 97
f. La luminothérapie (ou photothérapie) : ..... 99
III. Etude à l'officine et rôle du Pharmacien ..... 102
1) Critères d'inclusion et d'exclusion ..... 103
2) Résultats ..... 104
3) Discussion et limites ..... 109
Conclusion ..... 112
Annexes ..... 113
Bibliographie ..... 125

# Remerciements

A Monsieur le professeur Thierry DINE pour l'honneur qu'il me fait de présider cette thèse.

A Monsieur le professeur Bernard GRESSIER pour avoir accepté de diriger cette thèse, et pour ses conseils dans la réalisation de celle-ci.

A Mme SELOSSE, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour son accompagnement tout au long de ma 6ème année.

A Mme LUTTUN et toute l'équipe de la Pharmacie Luttun, pour m'avoir encadré dans mes débuts d'étudiant en pharmacie, de ma 2ème à ma 5ème année.

A Mr DELABRE et l'équipe de la Pharmacie du Parc pour leur confiance et leur soutien au quotidien.

A mes parents, pour leur soutien et leurs encouragements depuis toujours et pour le temps passé à relire cette thèse.

A Johanna, pour sa présence à mes côtés au quotidien et son soutien tout au long de ces années.

A mes amis, pour avoir été là dans les bons comme les moins bons moments et m'avoir permis de m'évader.

# Liste des abréviations

**5HT/5HTP :** 5-hydroxytriptamine (Sérotonine)/5-hydroxytryptophane

**Ach :** Acétylcholine

**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

**ASAT/ALAT :** Aspartate Amino-Transferase/Alanine Amino-Transferase

**ASMR :** Amélioration du Service Médical Rendu

**ATP :** Adénosine Triphosphate

**BAV :** Bloc Auriculo-Ventriculaire

**BHE :** Barrière Hémato-Encéphalique

**BZD :** Benzodiazépine

**CNOP :** Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

**CPD :** Conditions de Prescription et de Dispensation

**CRAT :** Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

**CSAPA :** Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

**CYP :** Cytochrome P

**DA :** Dopamine

**DSM-5 :** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**ECAB :** Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines

**EEG :** Electroencéphalogramme

**EMA :** European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

**FDA :** Food & Drugs Administration

**FRAA :** Formation Réticulaire Activatrice Ascendante

**GABA :** Acide Gamma-Aminobutyrique

**GNRH :** Gonadotropin Releasing Hormone

**H :** Histamine

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**IL :** Interleukine

**IMAO :** Inhibiteurs de Monoamine Oxydases

**INR :** International Normalized Ratio

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

**INSV :** Institut National du Sommeil et de la Vigilance

**ISCD-3 :** International Classification of Sleep Disorders

**NA :** Noradrénaline

**NFS :** Numération de Formule Sanguine

**NREM :** Non Rapid Eye Movement (Sommeil Lent)

**NSC :** Noyau Suprachiasmatique

**NTM :** Noyau Tubéro-Mamillaire

**OPEMA :** Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

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

**OSIAP :** Ordonnance Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles

**RCP :** Résumé des Caractéristiques Produit

**REM :** Rapid Eye Movement (Sommeil Paradoxal)

**RTU :** Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SMR :** Service Médical Rendu

**SNC :** Système Nerveux Central

**TNFα :** Tumor Necrosis Factor α

**VLPO :** Noyau Ventrolatéral Pré Optique

**ZORRO :** ZOlpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances

# Liste des figures

**Figure 1 :** Schéma des cycles du Sommeil ..... 18
**Figure 2 :** Pression d'éveil au cours du nycthémère ..... 20
**Figure 3 :** Structures cérébrales impliquées dans le Cycle Veille-Sommeil ..... 21
**Figure 4 :** Structure moléculaire du Zolpidem ..... 29
**Figure 5 :** Fixation du Zolpidem sur les récepteurs GABA-A ..... 30
**Figure 6 :** Dépendance d'une patiente au Zolpidem ..... 36
**Figure 7 :** Molécule de zopiclone ..... 39
**Figure 8 :** Molécule d'eszopiclone – énantiomère S du zopiclone ..... 42
**Figure 9 :** Mécanisme d'action des benzodiazépines ..... 46
**Figure 10 :** Mécanisme d'action des antiH1 ..... 51
**Figure 11 :** Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques ..... 54
**Figure 12 :** Mécanismes d'action de la mirtazapine et de la mianserine ..... 59
**Figure 13 :** Schéma simplifié du mécanisme d'action de la mélatonine ..... 65
**Figure 14 :** Intérêt de l'agomelatine ..... 67
**Figure 15 :** L'orexine impliquée dans les mécanismes d'éveil ..... 70
**Figure 16 :** Représentation de la restriction du temps passé au lit ..... 75
**Figure 17 :** Racine de Valeriana officinalis ..... 82
**Figure 18 :** Humulus lupulus, cône femelle frais ..... 84
**Figure 19 :** Passiflora incarnata ..... 86
**Figure 20 :** Melissa officinalis ..... 87
**Figure 21 :** Eschscholzia californica ..... 89
**Figure 22 :** Cannabis sativa ..... 90
**Figure 23 :** Lavandula augustifolia ..... 92
**Figure 24 :** Lavandula hybrida ..... 93
**Figure 25 :** Citrus aurantium l. var amara ..... 94
**Figure 26 :** Citrus sinensis ..... 94
**Figure 27 :** Citrus reticulata blanco ..... 94
**Figure 28 :** Chamaemelum nobile ..... 95
**Figure 29 :** Litsea cubeba ..... 95
**Figure 30 :** Questionnaire à destination des patients ..... 102
**Figure 31 :** Pourcentage de patients interrogés ayant un traitement contre les troubles du sommeil ..... 104
**Figure 32 :** Molécules utilisées par les patients interrogés ..... 105

**Figure 33 :** Durées de traitement chez les patients interrogés..... 105
**Figure 34 :** Evaluation de l'efficacité de leur traitement par les patients interrogés 106
**Figure 35 :** Types d'alternatives essayées par les patients interrogés..... 107
**Figure 36 :** Efficacité des alternatives selon les patients interrogés ..... 108
**Figure 37 :** Origine du conseil apporté selon les patients interrogés ..... 108

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Molécules impliquées dans le cycle veille-sommeil ..... 22
**Tableau 2 :** Profils des patients après la modification de réglementation du 7 avril 2017 ..... 38
**Tableau 3 :** Demi-vie et Tmax des benzodiazépines hypnotiques ..... 47
**Tableau 4 :** Contre-indications de la Miansérine et de la Mirtazapine..... 60

# Introduction

L'être humain passe environ un tiers de son existence à dormir. La qualité et la quantité de sommeil influent sur les performances physiques et intellectuelles ainsi que sur l'humeur et la santé en général. C'est pourquoi le sommeil est progressivement devenu un enjeu majeur de santé. Il est notamment au cœur des préoccupations de nombreuses personnes souffrant d'insomnie.

Les français dorment en moyenne 6h41 en semaine et 7h51 durant les week-ends et les vacances. Parmi eux, une personne sur cinq souffre d'insomnie et une sur dix souffre d'insomnie sévère. Il a, de plus, été constaté que près d'un français sur deux de plus de quarante ans a vu son temps de sommeil diminuer depuis les vingt dernières années. Au cours d'une nuit complète, le temps d'endormissement moyen est de 33 minutes et huit français sur dix se réveillent plus d'une fois et pendant plus de 30 minutes. (1,2)

Face à ce constat, il convient de s'intéresser aux thérapeutiques disponibles pour lutter contre l'insomnie. Parmi ces thérapeutiques, le zolpidem occupe la 3ème place parmi les benzodiazépines et apparentées les plus vendues (3). Cet apparenté aux benzodiazépines fut largement démocratisé grâce à ses avantages face aux benzodiazépines. En effet, le zolpidem présente une demi-vie courte et une indication exclusivement dans les troubles du sommeil et particulièrement l'insomnie. Cependant, face à la consommation problématique de ce médicament (abus/détournement/soumission chimique), les conditions de prescription et de délivrance du zolpidem ont été modifiées. En 2017, le zolpidem est alors devenu un médicament assimilé aux stupéfiants, nécessitant une prescription sécurisée (4). Cette modification ayant entrainé une diminution des ventes de zolpidem, nous pouvons nous interroger sur les alternatives existantes.

Ainsi, il semble important de nous intéresser tout d'abord au sommeil et à l'insomnie, puis à sa prise en charge par le zolpidem. Dans un second temps, nous aborderons les alternatives au zolpidem et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient, notamment à travers une étude menée au sein de l'officine.

# I. Sommeil, Insomnie et Zolpidem

## 1) Physiologie du sommeil

Le sommeil se définit comme l'état physiologique périodique de l'organisme (notamment du système nerveux), pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie. On distingue une phase de sommeil lent, profond et réparateur, et une phase de sommeil paradoxal, caractérisé par le rêve.
Le sommeil peut également être défini comme la baisse de l'état de conscience entre deux périodes d'éveil.

### *a. Cycles de sommeil*

Le sommeil correspond à une série de 3 à 6 cycles successifs. Ces cycles durent de 60 à 120 minutes chacun.
Au cours d'un cycle, il y a une alternance de phases de sommeil « lent » et de phases de sommeil « paradoxal ». La différence entre les phases se constate à l'EEG. (5)

Le sommeil lent est caractérisé par des ondes lentes. Il est formé de la phase N1, qui dure quelques minutes (au moment de l'endormissement). C'est la phase de transition.
Le sommeil léger (phase N2) débute alors et devient de plus en plus profond (phase N3). Le sommeil profond dure plusieurs dizaines de minutes. Il est reconnaissable aux ondes lentes et amples. Ce sommeil lent est également appelé sommeil NREM (Non Rapid Eye Movement) en opposition au sommeil paradoxal qui est appelé le sommeil à REM (Rapid Eye Movement). C'est durant cette dernière phase que le tonus musculaire est suspendu et que la pression artérielle et la respiration fluctuent. C'est au cours de la phase de sommeil paradoxal que les rêves se produisent le plus.

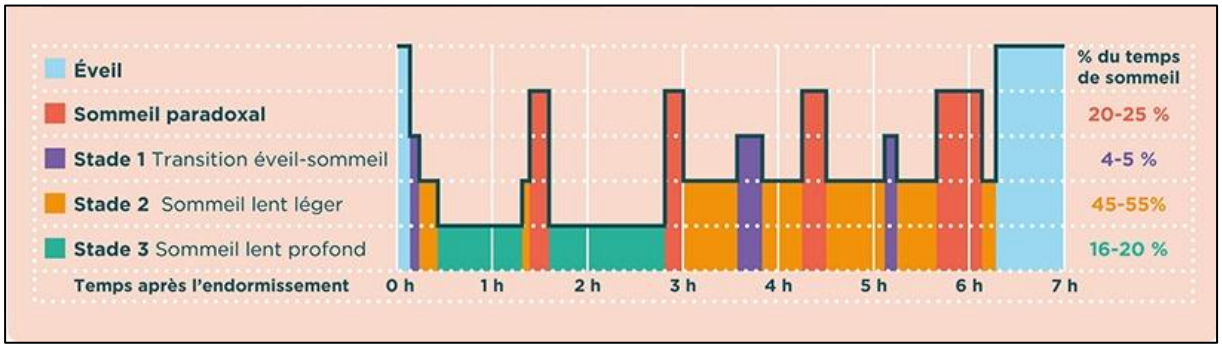



*Figure 1 : Schéma des cycles du Sommeil (5)*

### b. ***Homéostasie du sommeil***

Il existe une régulation homéostatique du sommeil.

En effet, il a été constaté qu'une privation de sommeil (partielle ou totale) ou une perturbation du sommeil à ondes lentes provoquerait une augmentation de la somnolence et une diminution de la latence d'endormissement lors du sommeil suivant (sommeil récupérateur), ainsi qu'une diminution des réveils nocturnes. (6)

La privation totale de sommeil n'aurait cependant pas d'effet sur le sommeil paradoxal contrairement à la privation partielle qui diminuerait la durée de la phase REM avec un rebond lors du sommeil de récupération.

En revanche, une augmentation du temps passé au lit ou des siestes au cours de la journée impliqueraient une augmentation du temps d'endormissement et des réveils nocturnes. (7)

### c. ***Rythme circadien : l'horloge biologique***

Le rythme circadien est l'horloge interne de l'être humain. Cette « horloge » est basée sur un rythme d'environ 24h, basé sur la rotation de la Terre. Le centre cérébral principal du rythme circadien est le Noyau Supra Chiasmatique (NSC), situé dans l'hypothalamus. Pour se synchroniser, le rythme circadien a besoin de signaux externes, de « donneurs de temps ».

Parmi ces donneurs de temps, il y a la lumière (et notamment la lumière bleue) qui va activer les cellules de la rétine, qui vont exprimer la mélatonine. Ainsi une lumière tardive va reculer l'heure de dormir, alors qu'une lumière tôt le matin va avancer l'envie de dormir le soir.

De même faire de l'exercice à 7h et entre 13 et 16h avance l'envie de dormir alors que faire de l'exercice entre 19h et 22h va la retarder. (8)

### d. ***Implication dans le rythme veille-sommeil***

Le rythme veille-sommeil est donc l'opposition de la pression de sommeil par la régulation homéostatique et de la pression d'éveil de la régulation circadienne.

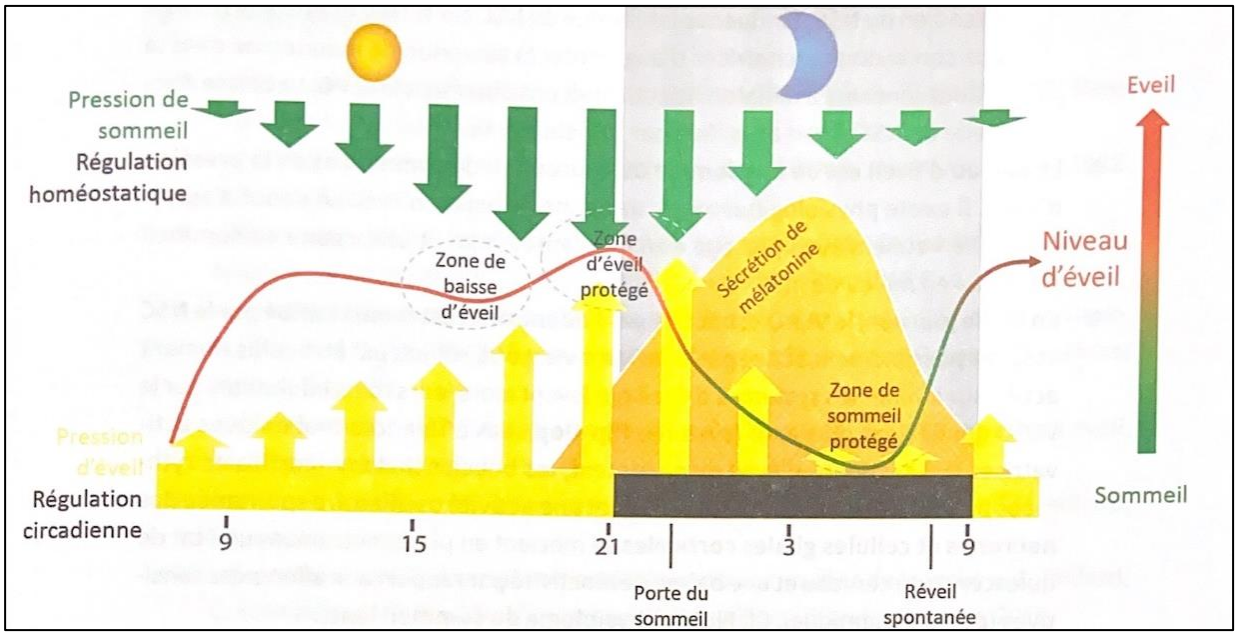



*Figure 2 : Pression d'éveil au cours du nycthémère (9)*

Anatomiquement, le rythme veille-sommeil est l'opposition de 2 types de structures : les structures d'éveil et les structures de sommeil lent. Ces structures exercent entre elles une inhibition réciproque de type flip-flop.

La lumière captée par la rétine va activer le NSC qui va inhiber la glande pinéale produisant la mélatonine. La glande pinéale va ainsi diminuer la sécrétion de mélatonine. Il y a alors une levée du rétrocontrôle négatif de la mélatonine sur le NSC. Le NSC va donc inhiber le Noyau Ventrolatéral Pré Optique de l'hypothalamus (VLPO) alors même que la mélatonine n'exerce plus sa fonction activatrice sur le VLPO (9).
Le VLPO n'inhibe ainsi plus les structures d'éveil situées dans le tronc cérébral (ou Formation Réticulaire Activatrice Ascendante : FRAA). La FRAA est également activée par le Noyau Tubero-Mamillaire (NTM) qui produit l'histamine (H) et l'orexine (ou hypocrétine). Ces structures, NTM et FRAA, vont libérer des neuromédiateurs de l'éveil : histamine et orexine, glutamate, noradrénaline (NA), sérotonine (5HT), dopamine (DA), acétylcholine (Ach). Ces neuromédiateurs vont activer le thalamus qui va provoquer l'activation corticale et donc l'éveil. Ces structures d'éveil vont également exercer un rétrocontrôle négatif sur le VLPO pour renforcer l'éveil.

A cette pression circadienne s'oppose la pression homéostatique. L'éveil va ainsi produire de l'ATP (adénosine triphosphate) nécessaire comme source d'énergie pour le fonctionnement de l'organisme. Cet ATP sera métabolisé en Adénosine qui va lever l'inhibition du VLPO (composé de neurones GABAergiques) qui lui-même inhibera les structures de l'éveil diminuant elles-mêmes l'activation du Thalamus et provoquant ainsi le Sommeil par les mécanismes inverses.

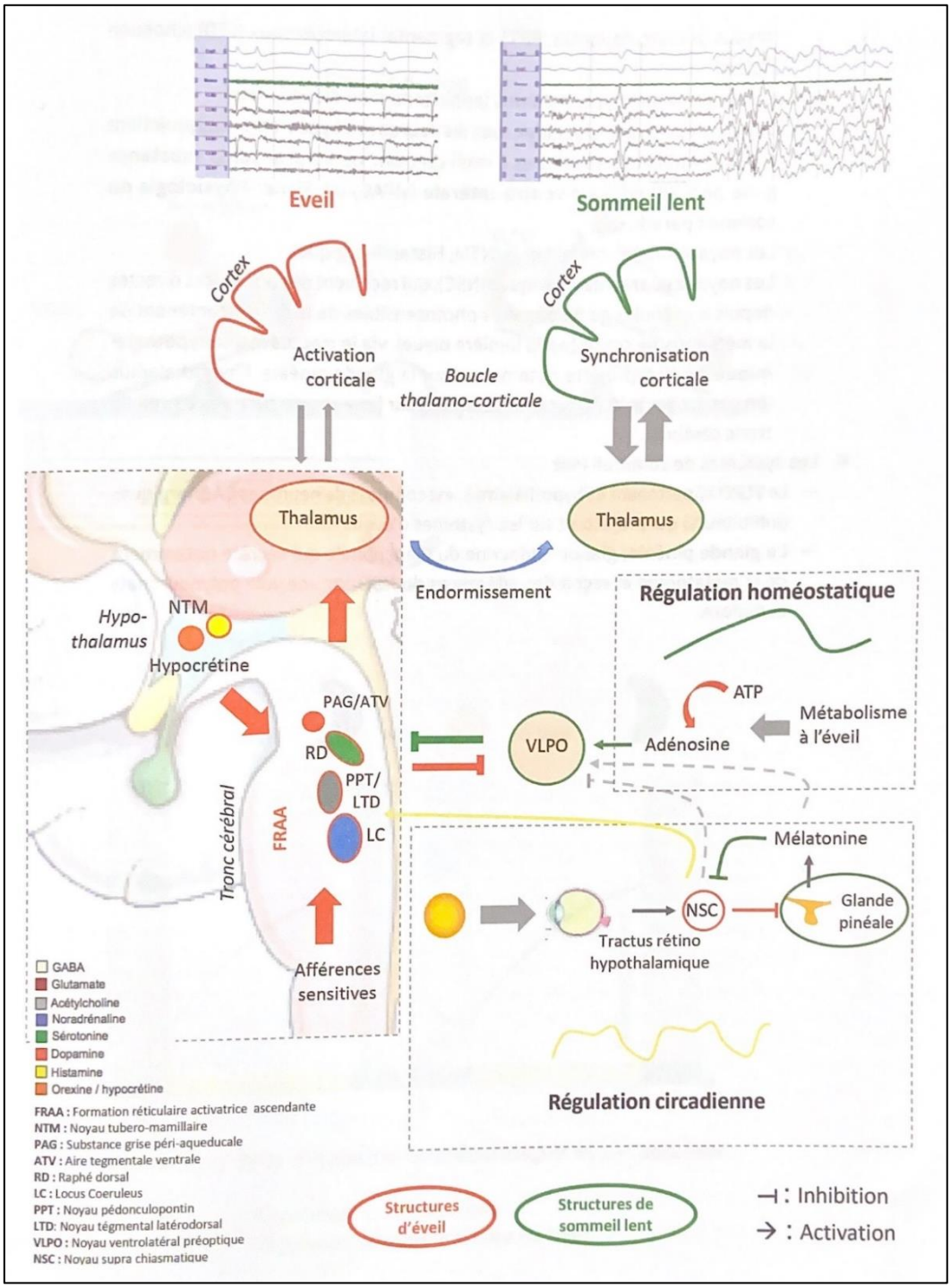



*Figure 3 : Structures cérébrales impliquées dans le Cycle Veille-Sommeil (9)*

D’autres molécules sont impliquées dans la modulation du cycle veille-sommeil telles que les cytokines (interleukines, TNFα…) et les hormones (GNRH…) mais également les prostaglandines et les cannabinoïdes (Anandamide). Elles sembleraient induire le sommeil mais leur fonctionnement exact nécessite encore de nombreuses études.(10)

| Molécules impliquées dans l’éveil | Molécules impliquées dans le sommeil lent |
|---|---|
| Noradrénaline (NA) | Adénosine |
| Acétylcholine | GABA |
| Sérotonine | Mélatonine |
| Dopamine | Prostaglandines $PGD_2$ |
| Orexine | Cytokines (IL, TNFα) |
| Histamine | Hormones (GNRH…) |
| Glutamate | Anandamine |

*Tableau 1 : Molécules impliquées dans le cycle veille-sommeil*

Certaines de ces molécules sont à l’origine des traitements des troubles du sommeil détaillés dans les prochains chapitres.

La régulation du cycle veille-sommeil est également modulée par l’expression d’environ 10 000 transcripts à la fois dans le cortex et dans de nombreuses structures cérébrales.

## 2) Qualité de sommeil

La qualité de sommeil se définit par l'autosatisfaction d'un individu dans tous les aspects de son expérience de sommeil. Ainsi, un sommeil de qualité se définit selon plusieurs critères : efficacité du sommeil, temps d'endormissement, durée du sommeil, nombre d'éveils nocturnes.
Cette qualité de sommeil est influencée par des facteurs physiologiques (âge, rythme circadien, IMC, modifications des phases du sommeil…) mais aussi psychologiques (stress, dépression, anxiété…) et environnementaux (température, TV/écrans, bruit…). (11)

Un sommeil de qualité entraine un effet positif sur la gestion des émotions, une augmentation des réflex et une amélioration des relations. Le sommeil joue ainsi un rôle dans le bien-être, la santé physique mais aussi mentale. Il influence entre autres les processus cognitifs de l'apprentissage, de la mémorisation, de la concentration et de l'orientation.

Une mauvaise qualité de sommeil aura, à contrario, des conséquences délétères pour l'individu (12). Entrainant fatigue, irritabilité, problèmes relationnels, difficulté à maintenir la vigilance au cours de la journée. A cela s'ajoutent un ralentissement des réflexes, voire des troubles cognitifs et psychologiques. Sur le plan de la santé physique : un mauvais sommeil provoque notamment l'apparition de maladies cardiovasculaires et de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (13).

## 3) L'insomnie ou les insomnies ?

### a. *Définition*

Le DSM-5 définit l'insomnie comme : « Une plainte essentielle concernant une insatisfaction liée à la quantité ou à la qualité de sommeil.

Cette plainte peut être associée à un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Une **difficulté d'endormissement**
- Une **difficulté de maintien du sommeil** caractérisée des réveils fréquents ou des problèmes à retrouver le sommeil après un éveil
- Un **réveil matinal précoce** associé à une incapacité à se rendormir »

A cela s'ajoutent d'autres critères diagnostiques :

- « La perturbation du sommeil entraine une détresse marquée ou une altération du fonctionnement social, professionnel, éducatif, scolaire ou dans d'autres domaines importants.
- Les difficultés de sommeil surviennent au moins 3 nuits par semaine.
- Les difficultés de sommeil surviennent malgré l'adéquation des conditions de sommeil.
- L'insomnie n'est pas mieux expliquée par un autre trouble de l'alternance veille-sommeil, ni ne survient au cours de ce trouble (narcolepsie, trouble du sommeil lié à la respiration, trouble du sommeil lié au rythme circadien, parasomnie)
- L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (ex : médicament, abus)
- La coexistence d'un trouble mental ou d'une affection médicale n'explique pas la prédominance des plaintes d'insomnie. » (14)

Une fois l'insomnie définie par ces critères, elle peut être classée en fonction de sa durée et de sa récurrence.

- **L'insomnie aiguë ou de courte durée** : insomnie qui répond à tous les critères ci-dessus mais dont la durée des symptômes est inférieure à 3 mois. Elle est dite épisodique si les symptômes durent entre 1 et 3 mois.
- **L'insomnie chronique ou persistante** : insomnie dont la durée des symptômes est supérieure à 3 mois
- **L'insomnie récurrente** : survenue d'au moins 2 épisodes d'insomnie au cours de l'année

Cette définition rejoint celle fournie par la *Classification Internationale des Pathologies du Sommeil (ICSD-3)* qui classe l'insomnie en 3 sous-classes : de courte durée, chronique ou autre. (15)

Le passage de l'insomnie aiguë à l'insomnie chronique peut s'expliquer selon le modèle des 3P (15) :

- **Facteurs Prédisposants** un individu à l'insomnie : non modifiables, ils correspondent à la génétique et aux traits de personnalité propres à chaque individu. (ex : anxiété, antécédents familiaux, polymorphismes génétiques, etc…)
- **Facteurs Précipitants** l'insomnie aiguë : souvent transitoires, ils correspondent fréquemment aux événements stressants de la vie (ex : santé, divorce, décès, travail etc…)
- **Facteurs Perpétuants** l'insomnie d'aiguë à chronique : ils correspondent aux comportements, pensées et stratégies inadaptées pour lutter contre l'insomnie et qui vont venir consolider l'insomnie malgré la disparition des facteurs précipitants. (ex : augmentation du temps passé au lit, siestes en journée, croyances erronées et attentes irréalistes concernant la résolution du problème de sommeil, etc…)

On distingue enfin **l'insomnie sans comorbidités** de **l'insomnie avec comorbidités** :

- Troubles de l'alternance veille-sommeil liés au rythme circadien
- Troubles du sommeil liés à la respiration (Apnée Obstructive du Sommeil, Apnée centrale du sommeil…)
- Narcolepsie
- Insomnie liée au syndrome des jambes sans repos
- Pathologies psychiatriques
- Parasomnies, Cauchemars
- Troubles du sommeil induits par une substance (addictions etc…)
- Troubles du sommeil provoqués par une maladie chronique (stress chronique ou syndrome douloureux)

***Aides au diagnostic :***

Les patients peuvent utiliser un agenda du sommeil (*Cf Annexe n°1*) afin d'évaluer subjectivement leur sommeil. Le questionnaire est complété chaque matin avec les paramètres de la nuit précédente et chaque soir avec les paramètre de la journée. Cet agenda doit être complété sur une durée d'au moins 3 semaines (16).
Cet agenda est particulièrement utile dans le cadre de l'insomnie chronique, d'une insuffisance de sommeil chronique ou d'un trouble du rythme circadien.

Cet agenda est complété par une échelle de sévérité de l'insomnie (9) pour évaluer la sévérité de la plainte d'insomnie et de ses répercussions diurnes. Il est composé de 7 items qui évaluent la satisfaction globale du sujet pour son sommeil, les inquiétudes concernant l'insomnie et les répercussions sur la vie quotidienne (*Cf Annexe n°2*).
Chaque item est évalué de 0 à 4 et le score total est obtenu par addition des scores de chaque item.

- Score de 0 à 7 : absence de plainte d'insomnie
- Score de 8 à 14 : plainte d'insomnie légère
- Score de 15 à 21 : plainte d'insomnie cliniquement significative (modérée)
- Score de 22 à 28 : plainte d'insomnie sévère

La fiabilité et la validité de cette échelle sont satisfaisantes avec une bonne corrélation avec les paramètres subjectifs évalués par l'agenda du sommeil et les paramètres objectifs évalués par l'actimétrie et la polysomnographie.

Dans le cadre de l'insomnie avec comorbidités, il existe des échelles de mesure spécifiques aux différentes situations (ex : échelle d'anxiété et de dépression, échelle de dépendance aux benzodiazépines, etc…)

### b. ***Troubles de l'alternance veille-sommeil liés au rythme circadien***

Les troubles du rythme circadien surviennent suite à un défaut d'alignement entre le rythme circadien (horloge biologique) et le rythme nycthéméral requis par l'environnement. Ces troubles sont définis par des plaintes de difficulté d'endormissement, de maintien du sommeil, de sommeil non réparateur ou de réveil précoce et/ou d'hypersomnolence (9,17).

La perturbation du rythme circadien peut être :

- **Un syndrome de retard de phase** : il existe un retard de phase de sommeil par rapport aux horaires requis ou souhaités, entrainant une plainte d'insomnie d'endormissement et d'hypersomnolence au réveil le matin.
- **Un syndrome d'avance de phase** : avance de la phase de sommeil par rapport aux horaires requis ou souhaités. La plainte est alors liée à une hypersomnolence le soir avec ou sans réveil précoce le matin.
- **Un syndrome de rythme veille-sommeil irrégulier** : schéma chronique et chaotique de rythme veille-sommeil avec de multiples épisodes de sommeil irréguliers répartis sur 24h (absence de rythme circadien bien défini).
- **Syndrome de rythme en libre cours ou non-24h :** décalage progressif et quotidien de la période de sommeil.
- **Décalage de désadaptations au travail en horaires décalés ou de nuit :** difficulté à adapter son sommeil à l'horaire de travail posté. Cela entraine une plainte d'insomnie, d'hypersomnolence, une réduction du temps de sommeil voire une insuffisance de sommeil chronique.
- **Syndrome de décalage horaire ou Jet Lag :** causé par un changement rapide de fuseau horaire et un ajustement lent du rythme circadien au nouveau fuseau horaire.

***Aides au diagnostic :***

Le diagnostic s'effectue par l'entretien clinique et grâce à un agenda du sommeil. L'échelle de vespéralité et de matinalité de Horne et Östberg (9) peut néanmoins être utilisée pour définir le chronotype de l'individu.

Le chronotype est évalué par cette échelle comme un comportement stable d'un sujet à être plutôt du matin (matinalité) ou du soir (vespéralité). Les performances de l'individu sont alors plus importantes à certains moments de la journée.

La fiabilité de cette échelle reste à confirmer mais il s'agit d'une aide au diagnostic et à la prise en charge qui reste cependant utile.

Le score de l'échelle de vespéralité et de matinalité de Horne et Östberg s'obtient par addition des scores de chaque item (18). Le chronotype est obtenu selon le score total :

- Au-dessus de 70 : Vous êtes tout à fait du matin
- Entre 59 et 69 : Vous êtes modérément du matin
- Entre 42 et 58 : Vous êtes neutre
- Entre 31 et 41 : Vous êtes modérément du soir
- Moins de 30 : Vous êtes tout à fait du soir

Il existe une version longue de 19 items ou courte de 5 items (score de 4 à 25). La version courte est parfaitement corrélée à la version longue. Cette échelle associée à l'agenda du sommeil et aux marqueurs objectifs du rythme circadien constitue une aide dans la prescription de luminothérapie et mélatonine.

Enfin, l'Actimétrie peut être utilisée pour caractériser les troubles du rythme circadien. Il s'agit d'un examen paraclinique du rythme repos-activité effectué au moyen d'un accéléromètre qui enregistre la quantité de mouvement afin d'évaluer le rythme veille-sommeil (19).

Faces aux différentes plaintes d'insomnies, il existe des thérapeutiques adaptées. Dans le cadre de l'insomnie aiguë, comme chronique, les hypnotiques sont largement utilisés. Parmi ces derniers, le chef de file est le zolpidem.

## 4) Le zolpidem

### a. *Indications et posologie*

Le zolpidem (STILNOX®) est indiqué exclusivement dans le traitement à court-terme des troubles sévères du sommeil chez l'adulte, correspondant à l'insomnie occasionnelle et à l'insomnie transitoire (20)

La dose journalière recommandée est de 10mg immédiatement au moment du coucher, sans répétition de prise au cours de la nuit. Chez le sujet âgé, la posologie recommandée est de 5mg (1/2 comprimé). La durée de traitement doit être la plus courte possible, sans excéder 4 semaines. Elle est de 2 à 5 jours pour une insomnie occasionnelle et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire. D'après la HAS : « La prolongation du traitement impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient. »

### b. *Mécanisme d'action et pharmacocinétique*

Le zolpidem est une imidazopyridine, dont la formule est $C_{19}H_{21}N_3O$. D'un point de vue chimique, il se présente comme un solide microcristallin stable et soluble dans l'eau (21). C'est un analogue des benzodiazépines ou encore appelé hypnotique non-benzodiazépine. Par conséquent, il présente des différences de structure avec celle-ci.

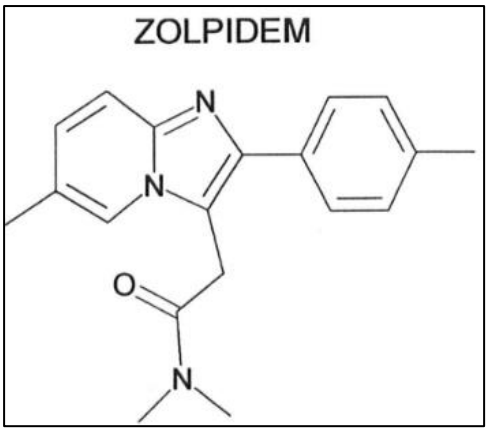



*Figure 4 : Structure moléculaire du Zolpidem (21)*

Analogue des benzodiazépines, il présente des caractéristiques similaires à celles-ci. Il a ainsi une action hypnotique mais également anxiolytique, anticonvulsivant et myorelaxante. Néanmoins ces 3 dernières sont négligeables comparativement à l'action sédative prépondérante. Cette différence d'effet s'explique notamment par son mécanisme d'action.

Comme d'autres hypnotiques, le zolpidem provoque le sommeil par inhibition des neurones promoteurs du réveil et activation du circuit de promotion du sommeil. Le principal neuromédiateur de l'inhibition concerné est l'acide gamma-aminobutyrique (ou GABA). (22)

Le zolpidem est un agoniste des récepteurs aux benzodiazépines (BZD) et plus précisément des récepteurs $GABA_A$ post-synaptiques (récepteurs BZ1 ou ω1). La fixation de la molécule de zolpidem aux sous unités $\alpha_1$ et $\gamma_2$ des récepteurs $GABA_A$ post-synaptiques va provoquer l'ouverture des canaux chlores et donc augmenter l'influx de chlore dans les neurones inhibiteurs. Ainsi au niveau cérébral, cela mime un sommeil NREM naturel (Non Rapid Eyes Movment ou Sommeil profond).

In vivo, le zolpidem provoque une diminution de l'activité motrice de façon dose dépendante. La conclusion d'une étude réalisée dans les années 2000 montre que par rapport aux autres benzodiazépines qui interagissent avec tous les types de sous-unités des récepteurs GABA, le zolpidem a une affinité préférentielle pour la sous unité $\alpha_1$ des récepteurs $GABA_A$. Cela explique son effet sédatif prépondérant. Le peu d'activité anticonvulsivante serait alors liée à sa faible affinité pour les sous-unités $\alpha_2$ et $\alpha_3$ et son absence d'interaction avec $\alpha_5$. (23)

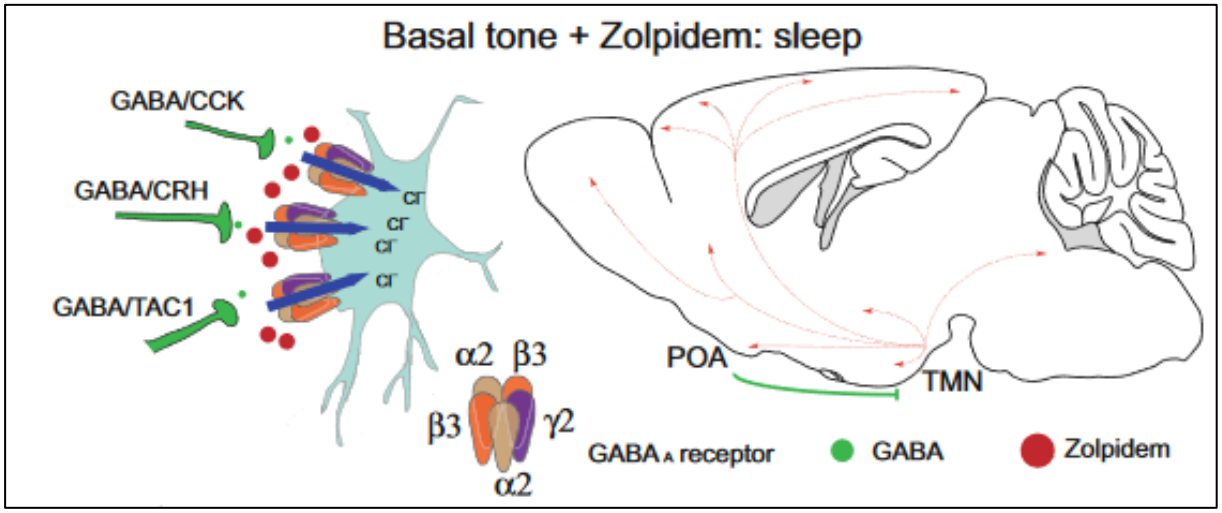



*Figure 5 : Fixation du Zolpidem sur les récepteurs GABA-A (22)*

D’un point de vue pharmacocinétique, le zolpidem est absorbé par le tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 30 min et 3 heures après la prise par voie orale. Sa biodisponibilité est d’environ 70% (24). Sa fixation aux protéines plasmatiques est d’environ 92% ce qui peut être à l’origine d’interactions médicamenteuses.

La molécule est métabolisée au niveau hépatique par les cytochromes P450 et notamment à 60% par le CYP3A4 (25). Ainsi, une insuffisance hépatique expose à une augmentation de la biodisponibilité du zolpidem, une diminution de sa clairance et un allongement de sa demi-vie (à environ 10h). Chez le sujet âgé, exposé à une diminution de la clairance hépatique, la concentration maximale est augmentée de 50% sans allongement de la demi-vie (environ 3h). Le volume de distribution dans cette population est diminué. Les patients âgés sont donc potentiellement plus à risques d’effets indésirables et devraient se voir administrer une dose plus faible (26). Ceci correspond bien à la recommandation HAS et la monographie du VIDAL qui préconisent une demi-dose (5mg) pour les patients âgés ou insuffisants hépatiques.

Son élimination sous forme de métabolites inactifs se fait majoritairement par voie rénale (environ 60% d’élimination par voie urinaire et 40% dans les fèces). Moins de 1% est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d’élimination plasmatique est de 2,4h en moyenne. Chez les insuffisants rénaux, la clairance du zolpidem est modérément diminuée.

Il est également à noter d’après une étude de 2021 (de Yoon S, Jeong S, Jung E, Kim KS, Jeon I, Lee Y, et al) que les femmes seraient plus exposées au zolpidem que les hommes (exposition supérieure d’environ 30%) malgré un métabolisme CYP3A4 plus élevé chez la femme que chez l’homme. Ceci étant possiblement dû à un poids corporel plus faible. (25)

Grossesse et allaitement :

En l'état des connaissances actuelles, nous savons que le zolpidem traverse la barrière placentaire. Cependant, les données chez la femme exposée sont nombreuses et rassurantes d'après le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT). Cependant, des cas de diminution de mouvements actifs fœtaux et de variabilité du rythme cardiaque ont également été observés lors d'utilisation de benzodiazépines et apparentés au cours des 2ème et 3ème trimestres. Enfin, lorsqu'il est utilisé jusqu'à l'accouchement, le zolpidem peut entrainer des signes d'imprégnation du nouveau-né (hypotonie axiale, trouble de la succion etc…) et moins souvent un syndrome de sevrage néonatal. (27)

L'excrétion dans le lait maternel est inférieure à 1% d'après le CRAT et la prise de zolpidem n'est pas une contre-indication à l'allaitement. Néanmoins, des cas de sédation chez les nourrissons allaités ont été déclarés par le fabricant et certains avis déconseillent l'utilisation de zolpidem au cours de l'allaitement. Il convient de surveiller le nourrisson afin d'identifier toute sédation, hypotonie ou détresse respiratoire (28).

### c. ***Efficacité et iatrogénie***

Avec son absorption rapide et sa demi-vie courte, le zolpidem semble être le somnifère idéal pour traiter l'insomnie chez le patient adulte. De plus, étant exclusivement sédatif, il semble présenter une plus grande innocuité pharmacologique que les benzodiazépines.

L'efficacité du zolpidem dans la littérature :

Ainsi de nombreuses études, telle que celle de Xiang et al, en 2021, montrent que le zolpidem est plus efficace, par rapport à un placebo, pour traiter l'insomnie aiguë en augmentant la durée totale de sommeil, réduisant la latence d'endormissement et en améliorant la qualité du sommeil. Au cours d'un mois de traitement, les effets indésirables n'ont pas été significatifs. (29)

Une autre étude de 2008 menée par l'équipe de Walsh et al, a évalué par un essai randomisé en double aveugle contre placebo que le zolpidem à libération prolongée 6.25mg (non disponible en France) a favorisé le maintien du sommeil et la diminution du temps d'endormissement chez les patients âgés (70,2 ans +/- 4,5 ans) souffrant d'insomnie sans comorbidité (ou anciennement insomnie primaire) après 3 semaines d'administration. (30)

Il a été également évalué, en 2012, par Allain et al, l'utilisation du zolpidem en prise « si besoin » dans l'insomnie sans comorbidité. Là aussi, le Zolpidem s'est avéré plus efficace que le placebo avec moins d'arrêts prématurés pour inefficacité et une meilleure qualité de sommeil, moins de somnolence diurne et une qualité de vie et un ressenti clinique meilleurs. (31)

Dans l'insomnie avec comorbidité (anciennement secondaire), le zolpidem a été évalué en 2018 par Sharma et al, chez des patients atteints de cirrhose et de troubles du sommeil (plainte fréquente chez les patients cirrhotiques). Après 4 semaines d'utilisation de zolpidem ou de placebo par 52 patients (26 patients répartis en 2 groupes randomisés), les patients sous zolpidem ont montré une augmentation significative du temps de sommeil total ainsi que de l'efficacité du sommeil. Une amélioration des paramètres polysomnographiques d'induction et de maintien du sommeil a également été constatée, sans changement d'architecture du sommeil. (32).

Enfin, une étude publiée en 2022, par Uemura et al, a montré que trois hypnotiques utilisés en dose unique au coucher pendant 4 semaines, dont le zolpidem à faible dose, ne modifiaient pas de manière remarquable les fonctions physiques et cognitives de personnes âgées en bonne santé. (33)

La littérature semble alors confirmer l'efficacité du zolpidem dans la prise en charge de l'insomnie, qu'elle soit accompagnée ou non de comorbidités, chez les patients adultes jeunes ou âgés. Ceci est néanmoins à nuancer car ces études portaient uniquement sur une utilisation dans le cadre des recommandations officielles, notamment concernant la durée de traitement. Or, le zolpidem est souvent utilisé au long cours et notamment chez les personnes âgées. Très peu d'études ont été réalisées sur l'utilisation au long cours du zolpidem.

Le zolpidem présente de nombreux effets indésirables qu'il convient de prendre en compte ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses.

Effets indésirables du zolpidem d'après le VIDAL :

La monographie VIDAL du STILNOX® évoque de fréquents effets indésirables (24) :

- Psychiatriques, tels que les hallucinations, agitation, cauchemars et dépression.
- Baisse de vigilance, de somnolence, céphalées, vertiges et troubles cognitifs (amnésie antérograde notamment). Il est d'ailleurs contradictoire que l'insomnie soit un effet indésirable fréquemment décrit de cet hypnotique.
- Comme de nombreux médicaments, des effets fréquents de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales ont été rapportés.
- Une asthénie et des infections de l'appareil respiratoire.

S'ajoutent à ces effets iatrogènes, des effets de tolérance pharmacologique (diminution de l'effet au cours du temps), un risque de dépendance et d'abus (en cas d'utilisation à long terme), un syndrome de sevrage ou un phénomène de rebond à l'arrêt. Une altération des fonctions psychomotrices, une amnésie ou des troubles du comportement (type euphorie, colère, désinhibition etc…) voire du somnambulisme ont aussi été rapportés.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique (donc potentiellement chez la personne âgée), il existe un risque d'accumulation avec augmentation de la demi-vie.

Chez les utilisateurs d'opioïdes, il y a aussi une majoration du risque de détresse respiratoire. De même chez les patients traités par benzodiazépines ou apparentés (24).

Dans la littérature :

Une publication de 2021 (Edinoff et al) recense plusieurs études associant le zolpidem à un risque accru de chutes chez des patients hospitalisés, lors d'une prise à court terme. Elle recense aussi d'autres études mettant en exergue une augmentation du risque de fracture ainsi qu'une association entre zolpidem et augmentation du risque de blessures non spécifiques. (34)

Dans ce même article, il est précisé que la majorité des effets iatrogènes sont liés au système nerveux central de type confusion, étourdissement et somnolence diurne. Il est également rapporté des cas de parasomnies, amnésies et hallucinations.

Le zolpidem est aussi associé à des accidents et décès accidentels suite à des comportements complexes de type somnambulisme ou conduites automatiques (35).

Des cas de tentatives de suicide ont été mis en évidence dans un article de 2019 (Schifano et al), en lien avec le zolpidem ainsi qu'un taux d'effets indésirables avec issue fatale supérieur aux autres hypnotiques non-benzodiazépines (36).

Le zolpidem peut aussi induire des troubles de l'alimentation liés au sommeil, notamment chez des patients ayant déjà des troubles sous-jacents. Dans une compilation de cas publiée en 2020, des troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été identifiés pour toutes doses de zolpidem mais majorés à doses élevées.(37)

D'autres effets indésirables suspectés sont moins connus comme le risque de cancers chez les patients utilisant le zolpidem. Ceci est mis en lumière par une étude taiwanaise, sous réserve d'autres études approfondies. (38)

La prise de zolpidem (et plus largement d'autres analogues des benzodiazépines) peut entrainer au long cours un maintien des difficultés d'endormissement, une altération du fonctionnement cognitif attentionnel et psychomoteur qui persiste 6 mois après le sevrage (39). Cela entraine aussi des insomnies de rebond, avec anxiété, cauchemars et symptômes de sevrage. Ces effets disparaissent dans les 6 mois après l'arrêt des traitements. (40)

La présence de ces effets indésirables potentiellement dangereux invite donc à la prudence quant à la prescription et à la vigilance lors de la dispensation du zolpidem à l'officine.

### d. ***Abus et détournement***

De nombreux cas d'abus et de détournement ont été rapportés pour le zolpidem à travers le monde. Ainsi, déjà en 2013, avait été caractérisée l'existence d'utilisateurs abusifs de zolpidem (41). En 2019, un recensement des effets indésirables déclarés à l'EMA et liés à l'abus de médicaments Z et notamment de zolpidem a démontré que l'abus de ces substances est encore sous-estimé avec 11.35% des cas d'effets indésirables liés au Zolpidem avec soupçons d'abus, principalement chez les femmes entre 18-64 ans. Dans les effets rapportés, les troubles liés à l'usage de médicaments, les surdosages et notamment le surdosage intentionnel étaient majoritaires. (36)

Des cas d'abus chroniques de zolpidem ont aussi été rapportés comme pouvant provoquer une forte dépendance ainsi qu'une tolérance (insomnie sévère malgré des doses allant jusqu'à 1200mg de zolpidem) (42). Un syndrome de sevrage peut aussi être observé, notamment chez le patient âgé devenu dépendant (43).

Enfin, le zolpidem fait également l'usage de détournement à des fins euphorisantes avec des doses pouvant atteindre jusqu'à 1400 mg par jour. Il est à noter que l'effet euphorisant disparait au profit d'une majoration de la dépression lors de l'abus à long terme de ce médicament (44).

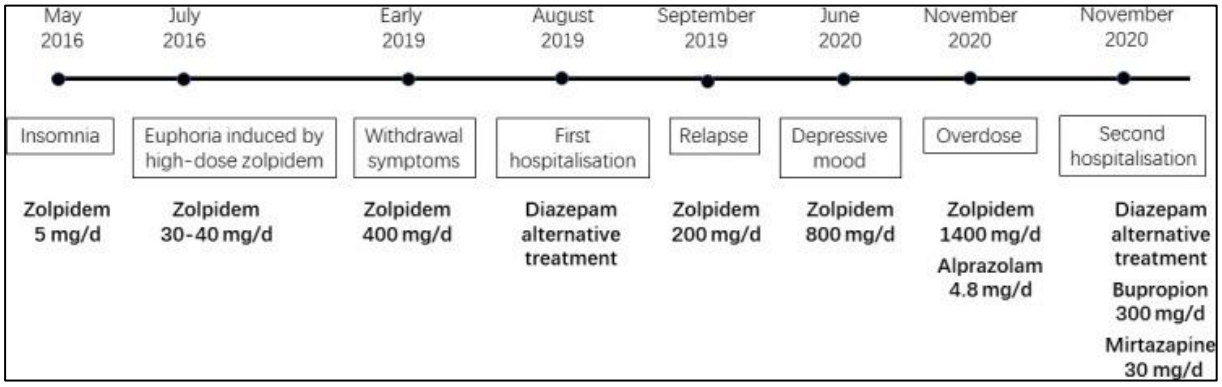



*Figure 6 : Dépendance d'une patiente au Zolpidem (44)*

### e. ***Modification des conditions de prescription et de délivrance***

Les rapports de cas de mésusage et d'abus, ont conduit, en France, à la modification de la réglementation appliquée au zolpidem. Ainsi, à partir du 7 avril 2017, le zolpidem est devenu un médicament assimilé aux médicaments stupéfiants (4).

La durée de prescription du zolpidem est donc limitée à 28 jours. La prescription doit se faire par le médecin sur une ordonnance sécurisée. Etant un médicament assimilé stupéfiant, il reste inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses. A ce titre, il n'y a pas de délai de carence de 72h à respecter entre la prescription par le médecin et la délivrance par le pharmacien. Le délai de présentation de l'ordonnance reste donc de 3 mois.

D'après le site Meddispar, lors de la délivrance, le pharmacien dispensateur doit faire figurer sur l'ordonnance le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et en cas de substitution générique, le nom du médicament délivré (s'il diffère de celui inscrit sur l'ordonnance), le nombre d'unité de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit s'il diffère pour le médicament délivré de celui prescrit. Enfin, la quantité délivrée doit figurer sur l'ordonnance. L'enregistrement et la transcription se font comme pour les autres médicaments et il n'est pas nécessaire de conserver de copie de l'ordonnance. (45)

### f. ***Impact de la modification des conditions de prescription et de dispensation (CPD)***

Un premier point est à considérer suite à la modification des CPD : l'impact du ressenti du médecin envers cette modification. En effet, chez les prescripteurs ayant considéré cette modification comme une aide à la déprescription, il y a eu une diminution marquée des prescriptions de zolpidem. En opposition, les prescripteurs qui ont considéré cela comme une difficulté supplémentaire, il y a naturellement eu une diminution bien moins nette. (46)

Dans un deuxième temps, selon l'étude ZORRO (ZOlpidem et Renforcement de la Règlementation des Ordonnances), le nombre de consommateurs de zolpidem a diminué de près de 50%. Cela s'est accompagné d'une augmentation des arrêts par rapport aux initiations de traitement (4 arrêts pour une introduction).

La diminution de consommation est plus importante chez les moins de 65 ans. Néanmoins, chez les utilisateurs chroniques, il ne semble pas y avoir d'incidence de l'âge. En effet la diminution est identique quel que soit l'âge considéré.

Ces chiffres sont confirmés par une étude OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) qui a recensé une diminution du nombre de consommateurs de Zolpidem. En revanche, celle-ci a constaté que la prise de doses supérieures à 2 fois la dose recommandée dans l'AMM reste plus élevée pour le zolpidem que pour les autre BZD et apparentées.

L'étude ZORRO a également démontré une diminution du mésusage avec une diminution des délivrances multiples après la mesure de 2017. Cette diminution est de l'ordre de 50%. De plus, même si la surconsommation reste majoritaire en CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), il est a noté que la diminution du mésusage a diminué de façon plus importante en CSAPA qu'en ville. Ces données de l'ANSM sont également confirmées par une étude réalisée en 2019, qui conclue à l'arrêt de prescription de la moitié des utilisateurs de longue durée et un sixième des utilisateurs excessifs.(47)

Enfin, suite à la mise en place de cette mesure, il ressort 4 profils de patients :

| Type de trajectoire | Pourcentage de patients |
|---|---|
| **Continuation du zolpidem** | 40% |
| **Arrêt sans remplacement** | 30% |
| **Arrêt avec remplacement par une autre molécule** | 25% |
| **Patients en CSAPA avec plusieurs molécules testées (majorité zopiclone)** | 5% |

*Tableau 2 : Profils des patients après la modification de réglementation du 7 avril 2017*

Il est intéressant de constater que la molécule de remplacement la plus utilisée reste le Zopiclone.

Globalement le Comité Psychotrope, stupéfiants et addictions de l'ANSM a ainsi constaté, dans son rapport de 2021, une diminution de l'exposition aux Z-drugs avec une baisse de la consommation problématique de zolpidem et un meilleur usage en population générale. Néanmoins des difficultés à l'arrêt persistent.

## II. Alternatives au Zolpidem

### 1) Alternatives médicamenteuses

#### *a. Zopiclone (IMOVANE®)*

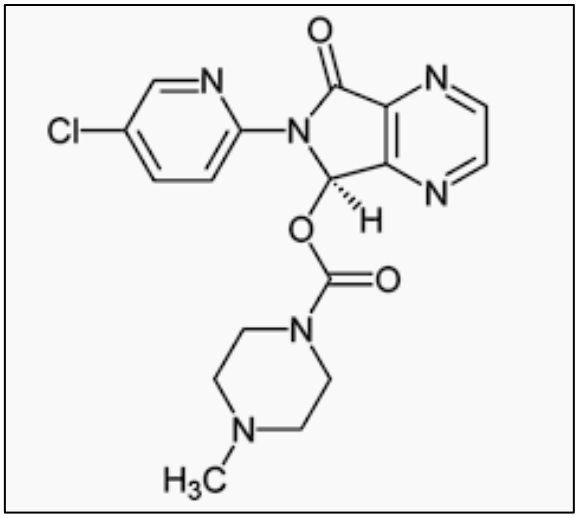



*Figure 7 : Molécule de zopiclone*

Le zopiclone est une cyclopyrrolone apparentée aux benzodiazépines au même titre que le zolpidem. Il existe aux dosages de 3.75mg et 7.5mg.
Ce médicament est indiqué dans le traitement de courte durée de l'insomnie sévère de l'adulte : insomnie transitoire ou insomnie occasionnelle. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. La poursuite du traitement ne doit pas se faire sans une réévaluation par le médecin. (48)

Contrairement au zolpidem, le zopiclone est toujours inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses. Sa durée de prescription maximale est limitée à 28 jours.
La HAS a jugé son SMR Faible compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables à 4 semaines jugé insuffisant. L'ASMR par rapport aux autres molécules de cette classe est jugée de niveau 5, soit absence d'amélioration du service médical rendu. Ainsi la commission de transparence de la HAS a octroyé un remboursement de 15% par la Sécurité Sociale à l'Imovane® et ses génériques. (50)

Le zopiclone permet l'augmentation de la durée et l'amélioration de la qualité du Sommeil. Dans le même temps, il diminue le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces.
Son action est visible à la polysomnographie. Le zopiclone diminue la durée du stade 1 (stade de transition éveil-sommeil), prolonge le stade 2 (sommeil lent léger) et respecte ou prolonge le stade 3 (sommeil lent profond). Il respecte le sommeil paradoxal.

Son absorption est rapide avec une concentration maximale atteinte en 1h30/2h. Sa métabolisation est réalisée principalement au niveau hépatique et son élimination se fait à 80% par voie urinaire sous forme de métabolites. Sa demi-vie d'élimination est relativement longue ($t_{1/2}$ = 5h environ) (50)

Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :

Les contre-indications sont les mêmes que pour le zolpidem et les benzodiazépines en général (50) :

- Hypersensibilité à la substance active
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique (risque d'encéphalopathie)
- Myasthénie
- Patient de moins de 18 ans
- Allergie au blé

Les effets indésirables sont également proches de ceux du zolpidem.
Le zopiclone peut ainsi provoquer une altération des fonctions psychomotrices, entrainant une somnolence diurne, une diminution de la coordination avec augmentation du risque de chute ou encore une baisse de l'aptitude à la conduite (augmentation du temps de réaction et comportement automatique (51)). Cela a un impact non négligeable sur l'activité du lendemain de la prise. (52)

Comme le zolpidem, le zopiclone peut provoquer une amnésie antérograde, des troubles du comportement, une euphorie, l'aggravation de l'insomnie, agitation, cauchemars, idées délirantes, hallucinations, suggestibilité.

Ces troubles peuvent représenter un danger pour le patient ou son entourage (levée d'inhibition suicidaire, comportements agressifs, prise de risque au cours d'un comportement complexe comme le somnambulisme etc..).

Le zopiclone peut également interagir avec d'autres substances :

- Autres médicaments sédatifs
- Médicaments hypnotiques et autres dépresseurs du SNC (dont l'alcool)
- Opioïdes (majoration du risque de dépression respiratoire)
- La Rifampicine peut diminuer la concentration sanguine de Zopiclone, entrainant une diminution de son efficacité
- Au contraire, les médicaments inhibiteurs de CYP3A4 peuvent augmenter légèrement les effets sédatifs (Antifongiques imidazolés, Clarithromycine, Erythromycine et Télithromycine ainsi que les inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir)
- La clozapine : risque de collapsus et d'arrêt cardiaque ou respiratoire

Enfin, il existe un risque d'accumulation dans certaines populations particulières, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant hépatique. En effet, la demi-vie peut alors être allongée jusqu'à 7h, entrainant une somnolence diurne. Il convient donc de diminuer la posologie de moitié chez ces populations (soit une dose de 3,75mg au coucher). Cette sensibilité accrue chez la personne âgée pourrait entrainer des complications à court ou à long terme, telles que des chutes, une démence et/ou une confusion.

Néanmoins, en 2021, une revue de 12 essais cliniques, 2 études ouvertes et 2 rapports d'observation, réalisée par Louzada et al, a conclu que le zopiclone semble efficace pour traiter l'insomnie chez la personne âgée. Il a ainsi été constaté une diminution de la latence d'endormissement et des réveils nocturnes. De même, le temps de sommeil total a été augmenté. Peu d'événements indésirables ont été recensés avec un impact non grave sur les performances psychomotrices et cognitives. Cela a entrainé peu d'impact sur la vie quotidienne des patients. (53)
Ces résultats sont à nuancer de par la faible qualité des études considérées et le manque de données sur l'utilisation au long cours.

De même, une étude en double aveugle versus placebo menée sur 41 patients atteints de cancer, randomisés en 2 groupes (18 patients sous zopiclone et 21 sous placebo, un patients sorti de l'étude avant le démarrage et un perdu de vue), a démontré une augmentation de la qualité de sommeil à court terme. La latence d'endormissement était abaissée à 29 min dans le groupe zopiclone contre 62 minutes dans le groupe placebo. Les limites de cette étude sont encore une fois la taille de l'échantillon ainsi que le fait que l'utilisation au long cours n'a pas été étudiée. (54)

Abus et détournements :

Du point de vue de l'abus et des détournements, contrairement au zolpidem qui est sujet au détournement, le zopiclone semble être moins sujet aux abus comme le montre l'étude de Vigneau et al de 2013. (41)

Cela semble se confirmer suite aux enquêtes OPEMA menée en 2015 par l'ANSM (55), le zopiclone ne fait pas partie des BZD et apparentés les plus consommés, ni les plus détournés. De même dans l'enquête OSIAP de 2019, le taux d'ordonnances de zopiclone suspectes est moins important que pour le zolpidem. (56)

### *b. Nouveau produit : eszopiclone (NOXIBEN®)*

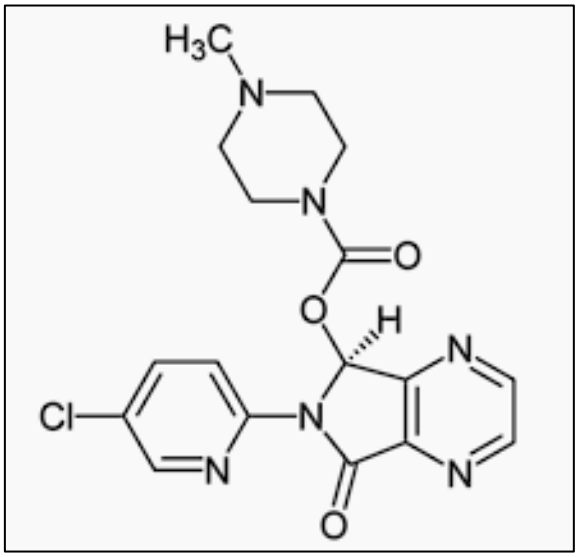



*Figure 8 : Molécule d'eszopiclone – énantiomère S du zopiclone*

L'eszopiclone est un nouvel hypnotique indiqué, en seconde intention, dans le traitement de l'insomnie de l'adulte, habituellement de courte durée. Il s'agit de l'énantiomère S du zopiclone. Son AMM a été approuvée en 2022 par l'ANSM et son remboursement fixé à 15% par la HAS. Le SMR est jugé comme faible sans amélioration du service médical rendu (ASMR V). (57)

Le nom commercial de ce nouveau médicament est Noxiben®. Noxiben® se présente sous forme de boites de 14 comprimés de 1,2 ou 3mg. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa durée de prescription maximale est de 4 semaines. (58)

La posologie recommandée chez l'adulte est de 1mg avec augmentation à 2 ou 3mg si cela se justifie cliniquement. On recherchera toujours la dose minimale efficace. La durée de traitement maximale recommandée est de 4 semaines.
En cas d'insomnie chronique, la durée de traitement peut être allongée à 6 mois maximum.

Son absorption est rapide (environ 1h), mais sa demi-vie de 6h est longue et peut aller jusqu'à 9h chez le patient âgé. Le Noxiben® s'administre donc en prise unique, au coucher, et avec un temps de sommeil prévu de 8h minimum. (59)

Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :

Le profil de l'Eszopiclone est similaire à celui de le Zopiclone, ainsi, les contre-indications de l'Eszopiclone sont les mêmes que pour le Zopiclone :

Le métabolisme de l'eszopiclone est médié par le CYP3A4, ce qui entraine des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4. La posologie maximale d'eszopiclone est donc abaissée à 2mg en cas de prise concomitante avec un inhibiteur de CYP3A4 tel que le kétoconazole.

Chez la personne âgée, la dose recommandée est de 1mg juste avant le coucher et avec une augmentation de posologie maximale à 2mg. En revanche en cas de co-administration d'un inhibiteur de CYP3A4, l'eszopiclone est contre-indiqué dans cette population.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose ne doit pas être ajustée. En revanche, en cas d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale est limitée à 2mg. L'insuffisance respiratoire chronique invite à la prudence, de même que l'utilisation concomitante d'opioïdes, de benzodiazépine ou d'alcool. En effet, cela entraine, comme pour les autres benzodiazépines, un risque accru de sédation, coma et dépression respiratoire. Ainsi son utilisation n'est envisageable qu'en l'absence d'autres options.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'eszopiclone chez la femme enceinte ou allaitante, son utilisation n'est donc pas recommandée.

Il existe un risque de dépendance, sevrage et rebond. En cas d'utilisation prolongée jusqu'à 6 mois, un suivi régulier doit être réalisé. Il convient aussi d'éviter l'utilisation de l'eszopiclone chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et de dépendance à l'alcool.

Une amnésie antérograde et des troubles psychomoteurs peuvent être observés, il est donc recommandé d'attendre au moins 12h avant une activité nécessitant de la vigilance, de ne pas dépasser les doses recommandées et de ne pas associer le NOXIBEN® aux autres dépresseurs du SNC, alcool, stupéfiants et autres médicaments augmentant la concentration sanguine d'eszopiclone (60).

Comme le zolpidem et le zopiclone, l'eszopiclone peut entrainer des effets indésirables tels que nervosité, dépression, anxiété et trouble du SNC (céphalées, somnolence, cauchemars, paresthésie, somnambulisme et comportements paradoxaux etc…)

Une dysgueusie et dysosmie ont été très fréquemment observées lors de l'utilisation de l'Eszopiclone (goût désagréable).

<u>Dans la littérature :</u>

Malgré sa manipulation délicate chez les personnes âgées, l'eszopiclone a démontré son intérêt dans l'amélioration de la qualité de sommeil et de la fonction cognitive chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer associée à des troubles du sommeil.

Dans l'étude de Huo et al, publiée en 2022, 96 patients ont été répartis en 2 groupes :

- Un groupe témoin ayant reçu 0.4mg d'alprazolam par jour
- Un groupe expérimental ayant reçu 3mg d'eszopiclone par jour

L'eszopiclone a démontré dans cette étude, une amélioration de la qualité de sommeil et une atténuation des troubles du sommeil avec amélioration de l'architecture du sommeil. Les symptômes mentaux ont également été soulagés considérablement. Globalement, les fonctions cognitives ainsi que la qualité de vie des patients du groupe expérimental ont été améliorées.

Enfin, les effets indésirables ont été moins observés dans le groupe expérimental par rapport au groupe sous alprazolam.
Néanmoins, cette étude présente quelques limites, comme la taille restreinte de l'échantillon et sa localisation dans un seul centre. De plus, les doses d'eszopiclone utilisées sont supérieures aux doses recommandées chez les personnes âgées (3mg au lieu de 2mg). (61)

Une autre étude réalisée en 2018, par Rösner et al, à partir de données recueillies de différentes études, a démontré que l'eszopiclone est efficace avec des effets modérés sur l'endormissement et le maintien du sommeil dans les indications et dosages recommandés. En revanche, les effets indésirables n'ont pas pu être étudiés dans certains groupes peu représentés. L'étude recommande la prudence chez les personnes âgées et populations à risque de mésusage. (62)

D'après Harbourt et al (2020), l'eszopiclone, au même titre que les autres médicaments Z, peut également provoquer des comportements de sommeil complexes, pouvant entrainer des blessures graves, voire la mort. Cela a entrainé la mise en place de mesures complémentaires de la part de la FDA et l'ajout d'une contre-indication chez les patients avec antécédents de comportements de sommeil complexes. (63)

En conclusion, l'eszopiclone peut être utilisée, après les mesures d'hygiène du sommeil, les thérapies comportementales et les traitements non médicamenteux. De plus, son utilisation chez les patients âgés ou souffrant d'autres troubles psychiques, doit être envisagée avec précaution.

### c. ***Benzodiazépines***

A la différence des « Z-drugs », les benzodiazépines n'ont pas de fixation préférentielle sur la sous-unité alpha des récepteurs GABA-A. En conséquence, elles ont des effets sédatifs, mais également anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants et amnésiants.

Les benzodiazépines se fixent sur le site de fixation des benzodiazépines BZD sur les récepteurs GABA-A. Cela provoque l'ouverture des canaux chlores et donc l'hyperpolarisation des neurones, ce qui a pour effet une inhibition pré et post-synaptique. (64)

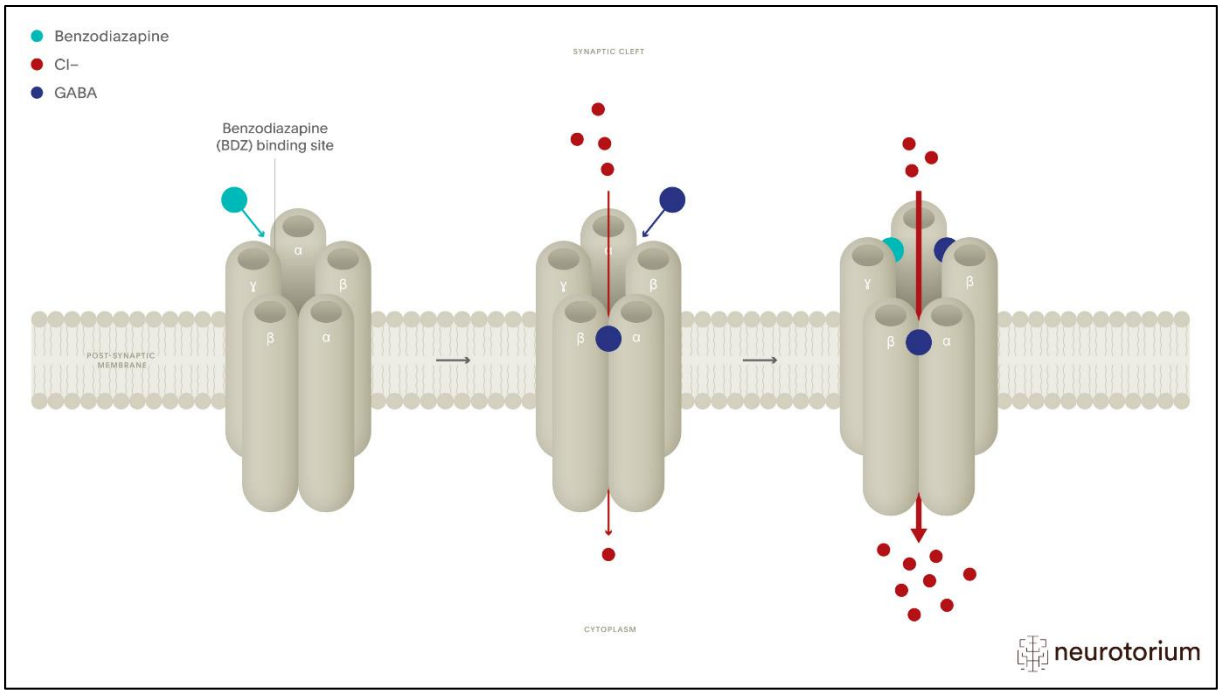



*Figure 9 : Mécanisme d'action des benzodiazépines (65)*

Il existe de nombreuses molécules dans la famille des benzodiazépines. Ces dernières ont des indications différentes, mais aussi des dosages très divers. Ainsi il convient de respecter les équivalences de dosages. Par exemple, 0,5mg d'alprazolam correspondra à 10mg de diazépam mais à 20mg d'oxazépam.

Outre leurs dosages, il existe une grande variabilité dans les demi-vies d'élimination des benzodiazépines. Ce critère est d'ailleurs un des critères à considérer dans le choix d'une benzodiazépine hypnotique. En effet, plus la demi-vie est longue, plus le risque d'accumulation est important, entrainant des effets indésirables comme une somnolence diurne, confusion etc… (66)

Parmi les benzodiazépines commercialisées en France, seules certaines sont commercialisées exclusivement dans l'indication d'insomnie de courte durée ou transitoire (19) :

| Benzodiazépines | Demi-vie ($t_{1/2}$) | $T_{max}$ |
|---|---|---|
| **Mogadon® (nitrazepam)** | 25h | 2h |
| **Nuctalon® (estrazolam)** | 17h | 2,6h |
| **Noctamide® (lormetazepam)** | 10h | 2-3h |
| **Havlane® (loprazolam)** | 8h | 1h |

*Tableau 3 : Demi-vie et Tmax des benzodiazépines hypnotiques*

De plus, la RCP de ces médicaments rappelle que les benzodiazépines sont indiquées uniquement dans les troubles sévères et invalidants.

Néanmoins, les autres molécules benzodiazépines sont également utilisées en clinique, hors AMM, dans les troubles du sommeil.

<u>Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :</u>

Les benzodiazépines présentent des effets indésirables communs qui peuvent se manifester avec une grande variabilité inter-individuelle. (67)

- Somnolence diurne, sur-sédation
- Troubles mnésiques
- Confusion, ataxie (risque de chute), démence
- Troubles émotionnels, dépression
- Troubles du comportement, excitation paradoxale, aggravation de l'insomnie, agitation, euphorie, suggestibilité
- Dépendance, Effet rebond, Syndrome de sevrage : insomnies, anxiétés, tremblements, perceptions anormales, confusions, convulsions
- Tolérance/Accoutumance

Par ailleurs, les benzodiazépines sont contre-indiquées dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère (aiguë ou chronique)
- Myasthénie
- Patient de moins de 18 ans

Les benzodiazépines sont également sujettes à des nombreuses interactions médicamenteuses avec l'alcool et les autres médicaments dépresseurs du système nerveux central. Elles interagissent également avec la buprénorphine (risque de dépression respiratoire) et avec la clozapine (risque de collapsus respiratoire et ou cardiaque). Enfin, il y a un risque d'augmentation de la sédation, de la dépression respiratoire, voire de coma ou de décès en cas d'association avec les opioïdes. Les doses et durées de traitement doivent donc être limitées. Enfin, il convient d'éviter la co-prescription avec d'autres médicaments sédatifs et d'autres hypnotiques.

Chez la femme enceinte, le CRAT remonte des données rassurantes en cas de prise d'oxazépam au cours du premier trimestre de grossesse (68). Néanmoins, pour toute benzodiazépine, au 2ème et 3ème trimestre, il y a un risque de diminution des mouvements fœtaux et de variation du rythme cardiaque. En fin de grossesse, il existe un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né et un risque d'hypothermie et d'apnée. Globalement leur utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement est déconseillée. (69)

Si toutefois il faut absolument traiter la femme enceinte, on préférera utiliser la dose minimale efficace sur une période courte et avec une surveillance du nouveau-né en cas de traitement en fin de grossesse. On choisira préférentiellement une benzodiazépine à demi-vie courte telle que l'oxazépam ou une benzodiazépine bien évaluée au cours de la grossesse. De même pour l'allaitement, on utilisera uniquement l'oxazépam sur une durée la plus courte possible. (68)

Chez la personne âgée, les effets indésirables ciblant le SNC peuvent être majorés lors d'une prise à court terme. On retrouve ainsi une augmentation du risque de démence, de somnolence, de confusion. Le risque de chute est également augmenté. Il convient de diminuer de moitié la dose de benzodiazépine prescrite et d'éviter au maximum le cumul des dépresseurs du SNC.

La prescription de benzodiazépine chez la personne âgée est néanmoins courante, comme le montre une étude de Gerlach et al de 2018, qui fait la revue systématique des bases de données Pubmed/MEDLINE. Elle semble démontrer que les prescriptions de benzodiazépines chez les personnes âgées sont supérieures aux utilisations appropriées. Cependant, cette revue démontre également l'efficacité des benzodiazépines dans le traitement des troubles du sommeil avec 21 essais sur 25 démontrant une amélioration du sommeil. (70)

Les effets négatifs des benzodiazépines sur la cognition, notamment lors de l'utilisation à long terme, sont mis en évidence dans l'étude de Zetsen et al en 2022 (71). De même, la revue Prescrire, dans son numéro de septembre 2016, avait mis en évidence plusieurs études suggérant une augmentation du risque de démence persistante lors de l'utilisation à long terme de benzodiazépines chez la personne âgée. En revanche, ces études étaient de faible niveau de preuve et sujettes à de nombreux biais. L'article met aussi en exergue d'autres études contradictoires ne reliant la démence ni à la durée de traitement, ni à l'accumulation des doses de benzodiazépines. (72)

Une étude de Torres-Bondia et al en 2022 vient renforcer la présomption d'une association entre benzodiazépine et démence avec une variation de l'incidence de la démence en fonction des utilisateurs de benzodiazépines. Le risque de démence était augmenté chez les utilisateurs de benzodiazépines à demi-vie courte et de Z-drugs à doses élevées, notamment les femmes. Il y aurait une relation dose-réponse entre la prise de benzodiazépines et l'augmentation du risque de démence. (73)

En conclusion, les benzodiazépines sont par prudence à éviter, surtout à forte dose, chez la personne âgée étant donné les effets indésirables à court terme et potentiellement les effets à long terme.

*Dépendance et arrêt :*

Concernant le risque de dépendance, il semble y avoir la même prévalence de la dépendance que pour les Z-drugs. Avec une dépendance comportementale plutôt que pharmacologique (74). Les symptômes dépressifs associés semblent être un facteur d'utilisation chronique de benzodiazépines.

La dépendance peut être évaluée par le questionnaire ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines). En cas de dépendance, le score est supérieur à 6. Afin d'éviter la dépendance, l'arrêt doit être abordé dès l'instauration du traitement en informant le patient de la durée du traitement, des risques et des modalités progressives d'arrêt pour éviter le syndrome de sevrage. Lors de la consultation d'arrêt, il convient de proposer des alternatives et de proposer un calendrier ainsi qu'un protocole pluridisciplinaire. Un suivi après l'arrêt est nécessaire, avec une surveillance adaptée au patient. (75)

De manière générale, l'utilisation de benzodiazépines dans la prise en charge de l'insomnie ne doit être envisagée qu'en dernier recours et en choisissant une benzodiazépine ayant une demi-vie courte (ex : oxazépam, $t_{1/2}$ = 8h), à la dose minimale efficace et sur la durée la plus courte possible. Cela permet de limiter ses effets à la nuit et éviter la somnolence diurne. (76)

### d. ***Antihistaminiques antiH1 à visée sédative***

Les antihistaminiques, notamment les antagonistes des récepteurs H1, ont des propriétés sédatives. Parmi cette famille de médicaments, seuls trois ont des indications reconnues dans l'insomnie. Il s'agit de la doxylamine (Donormyl® et autres), de l'alimémazine (Théralène®), et de la prométhazine (Phénergan®). À ces molécules s'ajoute l'hydroxyzine (Atarax®), hors AMM. (77)

Leur mécanisme d'action est encore mal connu. Ils diminuent le délai d'endormissement et améliorent la durée et la qualité de sommeil en traversant la BHE et en inhibant les récepteurs H1 situés dans l'hypothalamus. Leur faible spécificité induit des effets anticholinergiques périphériques et centraux. Ceci est à l'origine des nombreux effets indésirables de ces médicaments. (78)

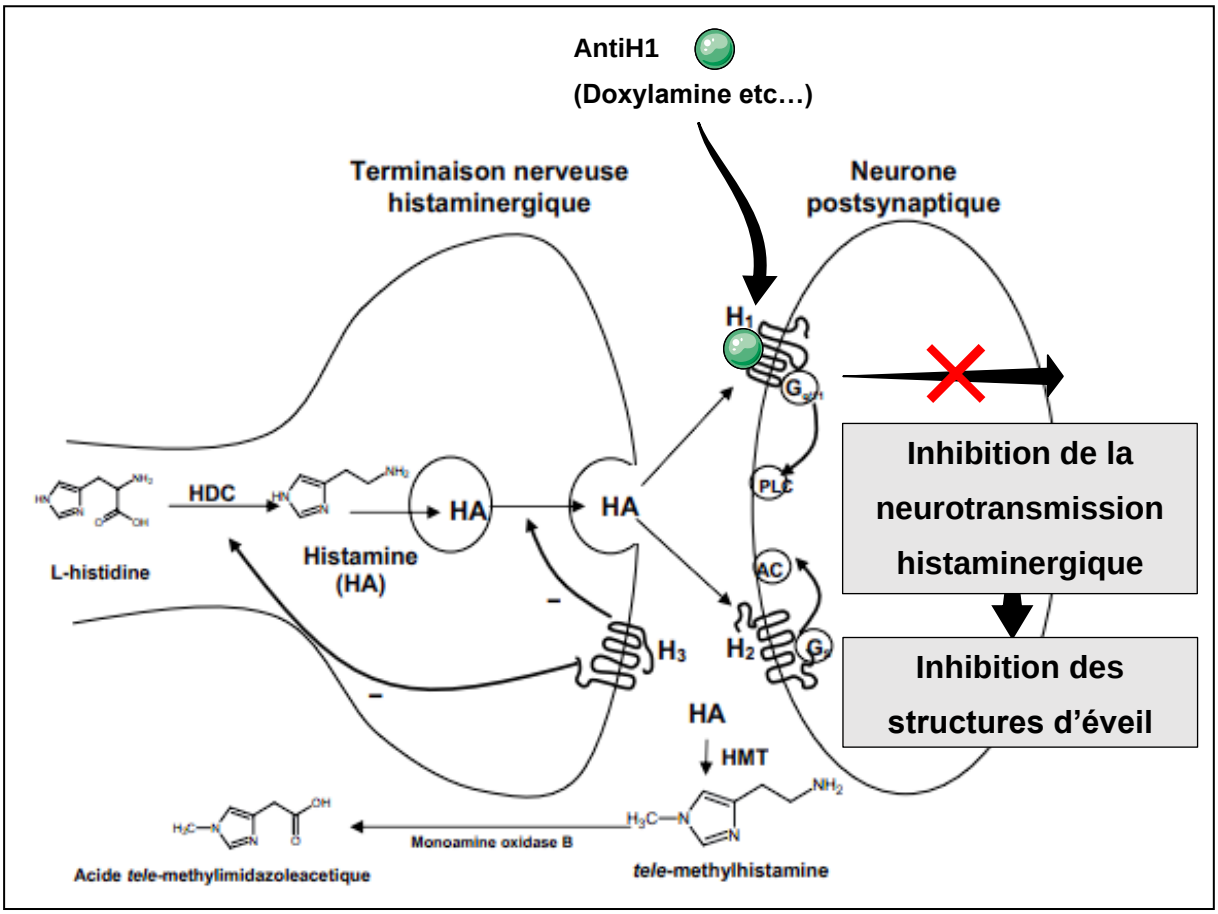



*Figure 10 : Mécanisme d'action des antiH1 (79)*

D'un point de vue cinétique, ces médicaments ont une faible biodisponibilité à cause d'un effet de premier passage hépatique important. La demi-vie d'élimination est longue : 10 heures pour la doxylamine (80), entre 10 et 15 heures pour la prométhazine (81) et 13 à 20 heures pour l'Atarax® (82). Ceci entraîne des effets résiduels diurnes importants.

<u>Contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et populations particulières :</u>

Les contre-indications sont communes à ces médicaments :

- Glaucome à angle fermé
- Trouble urétroprostatique
- Maladie de Parkinson
- Insuffisance respiratoire, apnée du sommeil
- Nourrisson de moins d'un an (Théralène), patients de moins de 15 ans (autres anti H1)
- Antécédent d'agranulocytose avec d'autres phénothiazines (Théralène Phénergan)
- Grossesse allaitement
- Syndrome malin des neuroleptiques (Théralène)

Les effets indésirables de ces médicaments sont provoqués par leur action anticholinergique et leur demi-vie longue : somnolence diurne, excitation paradoxale chez certains sujets, effets atropiniques (bouche sèche, mydriase, constipation, aggravation du glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, rétention urinaire). À cela peuvent s'ajouter des troubles extrapyramidaux ainsi que des troubles cutanés (photosensibilisation) ou une leucopénie, neutropénie, voire une agranulocytose. Ils peuvent également provoquer un allongement de l'espace QT et un abaissement du seuil épileptogène.
Le surdosage se manifeste par une somnolence, voire un coma, des troubles extrapyramidaux, une hypotension et une dépression respiratoire (77). Il a déjà été rapporté des troubles de l'élocution et des hallucinations visuelles sous doxylamine forte dose (83).
Enfin, des cas de dépendance ont été rapportés (avec augmentation des doses et impossibilité d'arrêter le traitement) (84).

De plus ces médicaments interagissent avec de nombreux autres médicaments et substances. Les médicaments allongeant l'espace QT sont ainsi très déconseillés et même contre-indiqués dans le cas de l'Atarax®. De même les effets sédatifs peuvent être majorés lors de l'association avec d'autres médicaments sédatifs hypnotiques ou dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépine, antidépresseurs sédatifs etc…). Il convient de prendre en compte les associations avec les médicaments abaissant le seuil épileptogène ainsi que les médicaments pouvant provoquer des hypotensions.

Ces effets indésirables et ces interactions impliquent de manipuler avec précaution ces médicaments, notamment chez la personne âgée. En effet, du fait de leur demi-vie d'élimination longue ils exposent à un risque de chute et de somnolence diurne. D'autant plus que la demi-vie peut augmenter dans cette population (passage de 13-20h à 29h pour l'hydroxyzine par exemple). Il y a également un risque d'interactions accru chez ces patients qui sont bien souvent polymédiqués.
Enfin, les effets atropiniques dans cette population peuvent être plus marqués, sans compter les éventuelles comorbidités cardiovasculaires, neurologiques…
Il convient donc d'utiliser ces médicaments avec prudence chez les personnes âgées en ne les utilisant qu'en 2ème intention, à court terme et en adaptant la posologie.

Du point de vue de l'efficacité des antihistaminiques antiH1, les études sur une utilisation à court terme, montrent un effet bénéfique sur le sommeil. Notamment dans le cas de la doxylamine, il a été démontré un effet bénéfique modéré sur le sommeil avec une amélioration de l'endormissement et une meilleure qualité de sommeil. (85) Ceci avec une bonne tolérance et peu d'effets indésirables (pas de nécessité d'interruption).

Une étude de 2023 confirme cet effet des antiH1 avec une autre molécule, l'hydroxyzine (86). Elle démontre une efficacité sur l'endormissement, le maintien et l'amélioration de la qualité de sommeil. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sécheresse buccale. Cependant cette revue systématique pose des limites car il n'y avait pas d'étude de sécurité réalisée et la durée de traitement a été limitée. En conséquence, cette étude recommande une utilisation à court terme chez l'adulte, uniquement dans le cas où un autre traitement n'est pas envisageable (inefficace, mal toléré ou contre-indiqué).

***Cas particulier de l'alimémazine chez l'enfant de plus de 3 ans :***

L'alimémazine est le seul traitement dont l'indication mentionne expressément le traitement de l'insomnie des enfants (sous forme de solution buvable). En effet, ce traitement est efficace chez l'enfant dans les troubles du sommeil transitoires. Néanmoins, il présente de nombreux effets indésirables : somnolence, maux de tête, étourdissements, constipation, rétention urinaire. Des cas de surdosages mortels sont également recensés (hypotension, bradycardie, détresse respiratoire, convulsion…). Ainsi une étude Norvégienne a conclu en 2008 que le rapport bénéfice/risque ne justifie pas d'employer l'alimémazine dans la majorité des cas d'insomnie de l'enfant. (87)

### e. ***Antidépresseurs***

Les antidépresseurs sont également utilisés dans le traitement de l'insomnie. Ils sont utilisés hors AMM, à faible dose, pendant une durée de 2 à 3 mois. Parmi les plus fréquemment utilisés, on retrouve l'amitriptyline, la doxépine, la miansérine et la mirtazapine. (19)

#### *Amitriptyline (LAROXYL®) :*

L'amitriptyline est un médicament antidépresseur imipraminique ou encore appelé antidépresseur tricyclique. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la recapture le sérotonine et de la noradrénaline, ce qui augmente leur activité cérébrale (avec un effet antidépresseur). Mais il a aussi une affinité antagoniste pour les récepteurs muscariniques (à l'acétylcholine) et histaminergiques. C'est cet effet antiH1 qui est à l'origine de la sédation, alors que l'effet anticholinergique est à l'origine des effets indésirables (88). L'action sédative est quasi immédiate.

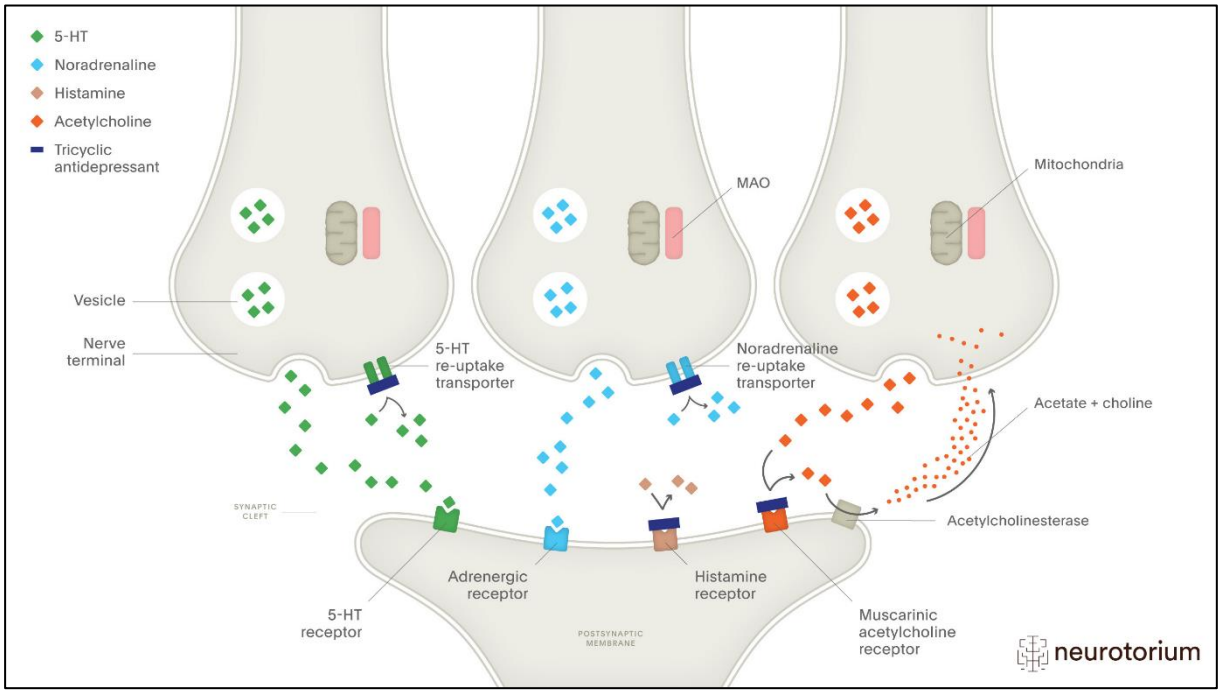



*Figure 11 : Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques (89)*

L'amitriptyline subit un effet de premier passage hépatique important et sa biodisponibilité per os est aux alentours de 50%. Sa forte liaison aux protéines plasmatiques en fait un médicament à risque d'interactions médicamenteuses.

La molécule est métabolisée par le foie, par de nombreux cytochromes P450. De ce fait, une diminution de la fonction hépatique augmente les concentrations sanguines d'amitriptyline, avec un risque d'augmentation des effets ou de surdosage.

Sa demi-vie d'élimination est d'environ 25h, ce qui expose potentiellement le patient à un risque de somnolence diurne plus important. Cette demi-vie peut être augmentée chez la personne âgée.

Contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et populations particulières :

L'amitriptyline présente de nombreuses contre-indications (90) :

- Hypersensibilité
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde récent, bloc auriculo-ventriculaire, angor, arythmie ou insuffisance coronarienne
- Insuffisance hépatique sévère
- Patient bipolaire en phase maniaque
- Traitement par IMAO en cours ou arrêté depuis moins de 14 jours
- Enfant de moins de 6 ans

A cela s'ajoutent des précautions d'emploi chez les sujets à risque d'allongement de l'espace QT. Cela implique une prudence avec les médicaments pouvant interagir avec l'espace QT et une surveillance des perturbations électrolytiques des patients.

Ce médicament peut aussi provoquer des hypotensions orthostatiques, à l'origine de chutes, notamment chez le patient âgé.

Les effets anticholinergiques invitent également à la prudence chez les patients souffrant de rétention urinaire, troubles urétro-prostatiques, glaucome à angle fermé etc… Des idées noires et une levée d'inhibition suicidaire sont également possibles.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, outre la contre-indication avec les IMAO citée auparavant, s'ajoutent des associations déconseillées avec les agents sympathomimétiques (dont les décongestionnants), les antihypertenseurs, les molécules anticholinergiques, les molécules allongeant l'espace QT et les diurétiques hypokaliémiants (augmentation du risque cardiaque). L'association au tramadol est à risque : elle peut provoquer un syndrome sérotoninergique et augmenter la toxicité liée aux opioïdes par inhibition de son métabolisme. Enfin, les antifongiques tels que la terbinafine ou le fluconazole sont déconseillés en raison du risque de torsades de pointes lié à l'augmentation de la concentration sérique en antidépresseur.

Il faut également prendre en compte les interactions avec les autres médicaments dépresseurs du SNC, les inhibiteurs et inducteurs de CYP 2D6 et 2C19 (mais dans une moindre mesure également les CYP3A4, 1A2 et 2C9) ainsi que les médicaments abaissant le seuil épileptogène. La prise d'éthanol, outre une augmentation de la dépression centrale, augmente également les concentrations d'amitriptyline sériques.

Les effets indésirables fréquent du Laroxyl® sont notamment la confusion, l'agitation, la baisse de la libido, la somnolence diurne, les tremblements, les troubles du langage et les paresthésies. Il a aussi des effets cardiaques (palpitations, tachycardie, BAV, allongement QT…), vasculaires (hypotension orthostatique) et anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, nausées, troubles mictionnels, prise de poids…).

En termes d'efficacité dans l'insomnie, selon Bakker et al, en 2022, l'amitriptyline a démontré une amélioration du maintien du sommeil à court terme et une bonne tolérance générale. Des résultats sont également démontrés sur l'endormissement et la fatigue diurne. Dans cette étude, 45.8% des patients ont été très satisfaits.
Cependant, cette étude présente des limites. Il s'agissait en effet d'auto-questionnaires patients et non d'une étude de cohorte en double aveugle opposée à un autre médicament ou un placebo. De plus 66% des patients ont présenté au moins un effet indésirable et 42.9% des patients ont augmenté eux-mêmes la dose d'amitriptyline. Enfin, cette étude est menée à court terme (6 semaines) et nécessiterait d'être approfondie au long cours. (91)

A cette étude, s'oppose une étude Cochrane de 2018, indiquant qu'il n'existe pas de preuve en faveur de l'amitriptyline comme traitement de l'insomnie (92).

***Doxépine (QUITAXON®) :***

La doxépine est également un antidépresseur tricyclique ayant un mécanisme d'action similaire à l'amitriptyline mais avec une activité antiH1 plus marquée. En effet, à dose inférieure à 10mg/j, la doxépine ne présente théoriquement que des effets antiH1, avec une affinité pour les récepteurs H1 quatre fois supérieure à celle de l'amitriptyline (6). Aux Etats Unis, la doxépine est commercialisée avec une indication dans l'insomnie caractérisée par une difficulté de maintien du sommeil. Les doses recommandées sont alors de 3 à 6mg/j. En France, son utilisation reste hors AMM.

Son absorption est retardée de 3h en cas de prise avec de la nourriture grasse, il est donc recommandé de prendre ce médicament à distance des repas pour limiter le risque de somnolence diurne. Son métabolisme est hépatique avec une forte liaison aux protéines plasmatiques. Cependant, sa demi-vie d'élimination est d'environ 10h, soit plus courte que pour l'amitriptyline.

Contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et populations particulières (94) :

- Hypersensibilité
- Risque de glaucome à angle fermé
- Rétention urinaire
- Troubles urétro-prostatiques
- Infarctus du myocarde récent
- Association au sultopride (risque de torsade de pointe)

Des précautions sont aussi à prendre liées au risque d'aggravation de la dépression ou du risque d'idées suicidaires pouvant être provoquées par ce médicament. Il y a également un risque de sevrage à l'arrêt.

La prise de doxépine doit se faire avec prudence chez les sujets porteurs d'affections cardiovasculaires ainsi que chez les personnes âgées (effets atropiniques risqués dans cette population).

Outre la contre-indication avec le sultopride, la doxépine est aussi déconseillée avec en association avec l'alcool (sédation majorée) et la clonidine et ses apparentés (risque d'hypertension paroxystique).

Des précautions sont aussi à prendre avec les médicaments abaissant le seuil épileptogène (certains anticonvulsivants). A cela s'ajoutent les médicaments antihypertenseurs (risque d'hypotension), les médicaments atropiniques (addition des effets), les autres dépresseurs du SNC (majoration de la dépression centrale, baisse de vigilance) et le baclofène (risque d'hypotonie).

Les principaux effets indésirables sont anticholinergiques : sécheresse buccale, constipation, prise de poids … avec des effets liés à l'inhibition adrénergique (hypotension, impuissance…) et un risque suicidaire, de réactivation de délires etc… néanmoins, ces derniers effets sont limités aux posologies utilisées dans l'insomnie (action majoritairement H1).

En termes d'efficacité, plusieurs études de 2007 à 2015, ont montré une efficacité sur le maintien du sommeil et sur la durée de sommeil, mais pas sur l'endormissement. Il semble y avoir peu d'effet résiduel diurne, même si les effets indésirables les plus fréquents restent les maux de tête et la somnolence (95).
Ces données sont limitées par le petit nombre d'études et l'absence de données sur la balance bénéfice/risque à court terme, et la présence éventuelle d'un effet de sevrage à faible dose.

***Mirtazapine (NORSET®) et miansérine :***

La miansérine et la mirtazapine sont des antidépresseurs agissant tous deux sur les récepteurs α2 pré-synaptiques (ce qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale). Ils ont également une action antihistaminique H1, ce qui leur confère leurs propriétés sédatives. Ces molécules étant « cousines », la miansérine diffère légèrement, par une faible activité inhibitrice de la recapture de la noradrénaline. (96,97)

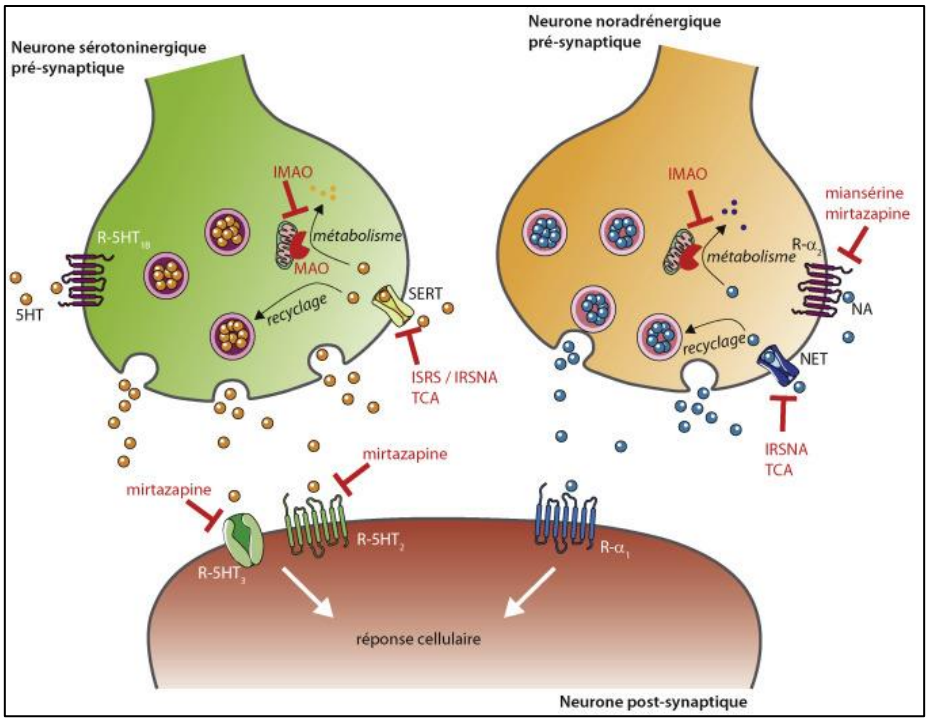



*Figure 12 : Mécanismes d'action de la mirtazapine et de la mianserine (98)*

Leurs pharmacocinétiques sont également très proches. En effet, leurs absorptions sont d'environ 2h et les deux molécules ont une forte fixation aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique. Leurs demi-vies d'élimination sont également voisines. La mirtazapine possède une demi-vie de 20 à 40h et pouvant aller jusque 65h. La miansérine, quant à elle, possède une demi-vie de 40h pouvant varier entre 20 et 61h. De fait, les deux médicaments ont une demi-vie très longue. Leurs éliminations se font dans les urines et les fèces.

La prise se fait dans les deux cas au coucher à une posologie moyenne de 15 à 45 mg pour la mirtazapine et de 30 à 90mg pour la miansérine.

Contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et populations particulières (96,99) :

Les molécules diffèrent ici légèrement :

| Contre-indications de la Miansérine | Contre-indications de la Mirtazapine |
|---|---|
| • Hypersensibilité<br>• Insuffisance hépatique sévère | • Hypersensibilité<br>• Traitement par IMAO en cours ou arrêté depuis moins de 14 jours |

*Tableau 4 : Contre-indications de la Miansérine et de la Mirtazapine*

Les précautions d'emploi sont similaires, avec ces deux médicaments, il existe un risque de levée d'inhibition suicidaire, d'aggravation de la dépression, et d'aplasie médullaire (en cas d'agranulocytose, arrêt du traitement et contrôle de la NFS). Il convient également d'effectuer une surveillance des patients ayant des antécédents de convulsions (abaissement du seuil épileptogène) ainsi que les patients diabétiques (altération de la glycémie).

En revanche, la Mirtazapine présente plus de précautions d'emploi avec une risque d'aggravation de la phase maniaque ou d'un syndrome psychotique. Il y a aussi des cas rapportés de torsades de pointe et d'allongement de l'espace QT (risque d'interactions médicamenteuses). Des cas d'akathisie (agitation psychomotrice) ont aussi été rapportés.

Enfin, des effets atropiniques peuvent être ressentis, il convient donc de porter attention aux patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate ou un glaucome à angle fermé. Cependant ces effets sont limités du fait de la faible activité anticholinergique de cette molécule.
La mirtazapine interagit également avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et peut provoquer un syndrome sérotoninergique. Elle peut aussi modifier l'INR des patients sous warfarine

Ces deux molécules présentent des interactions avec les autres médicaments sédatifs et l'alcool, en augmentant la sédation. De même, elles majorent toutes les deux les effets des médicaments dépresseurs du SNC. Enfin, elles interagissent avec les inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4, nécessitant un ajustement des doses ou un arrêt des traitements.

Les effets indésirables de ces deux molécules sont proches : prise de poids, somnolence, céphalées, sécheresse buccale, hypotension, léthargie, vertiges, confusion… (à des fréquences indéterminées pour la miansérine).

En termes d'efficacité, il y a de plus nombreuses études concernant la mirtazapine. Celle-ci semble induire une amélioration rapide du sommeil avec une augmentation du sommeil à ondes lentes. Mais elle présente en revanche un taux de somnolence élevé (54% des patients). Une réduction du besoin de benzodiazépine chez les patients dépressifs avec insomnie a été observée, cependant, la sédation diurne est un problème au long cours (en cas d'amélioration de la dépression nécessitant le passage à une posologie d'entretien). La mirtazapine semble donc intéressante dans les insomnie du patient dépressif, dans une utilisation à court terme (100).

Dans une autre étude, la mirtazapine a montré une diminution des scores de dépression et d'insomnie, avec une augmentation du temps de sommeil total mais aussi de l'efficacité du sommeil. Elle a également diminué les réveils après le début du sommeil. En semaine 1, la mirtazapine a augmenté le sommeil lent mais cet effet a disparu en semaine 8 de l'étude (101).

Concernant la miansérine, il y a peu d'études récentes sur son utilisation dans les troubles du sommeil, son utilisation est surtout empirique. Une étude de 1980 indique que les résultats sur l'endormissement ne sont pas significatifs. Le temps de sommeil total n'était pas non plus augmenté.(102) Cela s'oppose à une autre étude de 1978, qui a montré une amélioration du sommeil dès la première nuit.(103)

### *f. Antipsychotiques*

De par leur mécanisme d'action (104), les antipsychotiques peuvent provoquer une sédation. En effet, ils exercent entre autres une action antiH1 et anti $5HT_{2A}$ (105), mais aussi une action α1 adrénergique et une action antagoniste des récepteurs à l'acétylcholine (action antimuscarinergique).
Ainsi, bien que peu d'études solides ne soient disponibles, ils sont parfois utilisés, notamment la quétiapine hors AMM, dans le traitement de l'insomnie.

D'un point de vue cinétique, la quétiapine passe la barrière hémato-encéphalique (ce qui induit son efficacité thérapeutique). La métabolisation se fait au niveau hépatique par le CYP3A4, ce qui peut induire des interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou les inhibiteurs de CYP3A4. L'administration avec les inhibiteurs de CYP3A4 est d'ailleurs contre-indiquée.
La quétiapine est métabolisée en norquétiapine, qui est son métabolite actif. La demi-vie d'élimination de la quétiapine est de 7h et celle de la norquétiapine de 12h. Les 2 molécules sont excrétées dans les urines. (106)

*Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :*
Les contre-indications de la quétiapine sont restreintes :

- Hypersensibilité à la substance active ou un des excipients
- Administration concomitante d'inhibiteur de CYP450 3A4

Néanmoins, elle possède de nombreuses précautions d'emploi et effets indésirables. En effet, il y a un risque d'aggravation clinique et de pensées suicidaires avec la prise de ce médicament. La quétiapine expose également à une hyperglycémie, une hyperlipidémie et par la même, une prise de poids. D'un point de vue plus neurologique, des symptômes extrapyramidaux, une dyskinésie tardive ou bien encore des sensations vertigineuses ou des somnolences diurnes ont été rapportés.

A ces effets indésirables s'ajoutent l'hypotension orthostatique, des effets cardiaques (allongement de l'intervalle QT), l'abaissement du seuil épileptogène et potentiellement un syndrome malin des neuroleptiques ou une neutropénie, voire une agranulocytose. Enfin, de par son mécanisme d'action, la molécule possède des effets anticholinergiques.

Outre l'interaction contre-indiquée citée précédemment, la posologie doit être ajustée en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques du CYP450 3A4. De plus, son utilisation avec des médicaments modifiant l'espace QT doit faire l'objet d'une attention particulière.

Son mécanisme d'action implique également des interactions problématiques avec, entre autres, les médicaments atropiniques, et les dépresseurs du SNC.

D'un point de vue de son efficacité, plusieurs études ont montré une amélioration de l'efficacité et de la qualité du sommeil. Ainsi, comparée à la mirtazapine faible dose, dans une étude Karsten et al en 2017, la quétiapine s'est montrée aussi efficace que la mirtazapine (107). Une autre étude de 2017 sur les antipsychotiques atypiques (de deuxième génération), appuie également leur utilisation chez les patients atteints de schizophrénie (108). Enfin, en 2021, une étude de suivi a démontré une efficacité à long terme dans l'insomnie chronique avec des améliorations prometteuses de la qualité de sommeil (109).

Néanmoins, de nombreuses autres études viennent fortement modérer les résultats des précédentes devant la faible qualité des preuves apportées et le risque lié à l'utilisation des antipsychotiques, même à faible dose. Alors qu'une étude recommande l'utilisation de la quétiapine avec prudence et en surveillant les effets indésirables (110), d'autres déconseillent complétement son utilisation dans le cadre de l'insomnie (104,110,111)

Ainsi, les recommandations européennes dans la prise en charge de l'insomnie concluent que les preuves sont insuffisantes pour recommander son utilisation dans le traitement de l'insomnie en l'absence de troubles psychiatriques (112).

### *g. Mélatonine et agonistes des récepteurs à la mélatonine*

#### *Mélatonine LP2mg (CIRCADIN®) :*

En France, la mélatonine LP 2mg est inscrite à la liste II des substances vénéneuses. Elle n'est délivrable que sur présentation d'une ordonnance et n'est pas remboursable par la sécurité sociale (113).

La mélatonine LP 2mg agit comme la mélatonine naturelle qui est produite par la glande pinéale. Elle agit au niveau des récepteurs MT1, MT2 qui sont impliqués dans la régulation du sommeil et des rythmes circadiens. L'activation des récepteurs MT1 inhibe l'activité neuronale au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Cela réduit l'activation de la vigilance et donc à contrario, induit une somnolence. Les récepteurs MT2 ont, eux, un rôle dans l'avance de phase du rythme circadien (114). Cela la rend intéressante dans les insomnies de retard de phase.

Elle est indiquée d'après son RCP, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

Son utilisation est recommandée à la posologie de 1 comprimé de 2mg, le soir, 1 à 2h avant le coucher et après le repas. La durée maximale d'utilisation est de 13 semaines.

Elle est également utilisée dans le cadre d'une RTU chez les enfants de 6 à 18 ans traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurodégénératives (115)

La mélatonine est absorbée complétement par voie orale chez l'adulte mais peut être réduite de 50% chez la personne âgée. Sa biodisponibilité est d'environ 15%. Sa concentration maximale est atteinte après 3h.
Elle est métabolisée par les CYP450 hépatiques et notamment les CYP1A1, 1A2, voire 2C19. Son métabolite principal est inactif. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 3,5 à 4h.

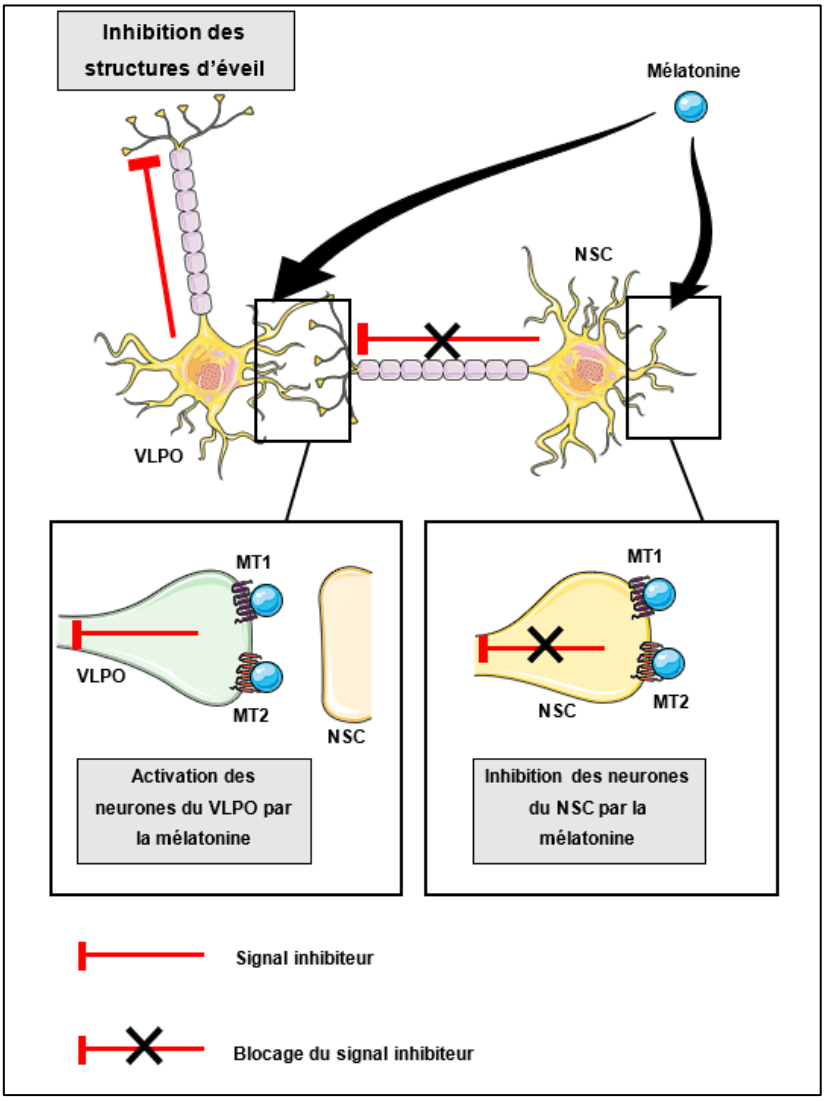



*Figure 13 : Schéma simplifié du mécanisme d'action de la mélatonine*

<u>Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :</u>

La Mélatonine LP 2mg n'a qu'une seule contre-indication :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique

Du point de vue des précautions d'emploi, l'effet de somnolence provoqué par la molécule doit être pris en compte.

La mélatonine est déconseillée chez les patients souffrant de maladie auto-immune en l'absence d'études.

Enfin, Circadin® et son générique contiennent tout deux du lactose et sont donc contre-indiqués chez les patients souffrant d'intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Certains effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment lors de l'utilisation de la mélatonine même à des doses inférieures à 2mg, tels que des céphalées, des vertiges, une somnolence, des tremblements, des troubles de l'humeur, des cauchemars, des troubles cutanés divers ou des troubles digestifs (114,116)

La mélatonine est un inducteur enzymatique des CYP 3A in-vitro, des adaptations posologiques sont donc possibles avec certains médicaments.

Les médicaments inhibants les CYP1A1 et 1A2 peuvent induire une augmentation de la concentration de mélatonine (fluvoxamine, 5-8 MOP, contraceptifs oestro-progestatifs ou traitements hormonaux de substitution, quinolones). A l'inverse le tabac ou encore la rifampicine et la carbamazépine peuvent diminuer les concentrations de mélatonine par inhibition de son métabolisme. La cimétidine peut augmenter les concentrations de mélatonine par inhibition des CYP2D

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de médicaments hypnotiques, par risque d'accumulation des propriétés sédatives. L'alcool est, quant à lui, déconseillé car il diminue l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil (113).
La mélatonine semble aussi interagir avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

En termes d'efficacité, les avis sont partagés autour de l'utilisation de la mélatonine. En effet, certaines études rendent compte de perspectives intéressantes dans la prise en charge de l'insomnie avec une absence d'effets indésirables graves (117,118) y compris chez les patients souffrant de démence (119) ou autres maladie neurologiques (120). Bien que ses effets soient inférieurs aux autres traitements disponibles, la nature des effets indésirables en ferait une alternative relativement sûre dans les troubles primaires du sommeil (121).

A l'opposé, certaines études démontrent une absence de bénéfice face au placebo (122). Par ailleurs, devant le faible niveau de preuve, la revue Prescrire considère que le rapport bénéfice/risque est défavorable, compte tenu du faible niveau de bénéfices par rapport aux effets indésirables pouvant subvenir aléatoirement et aux interactions potentielles chez des patients polymédiqués (76,116,123).

***Agomelatine (VALDOXAN®) :***

L'agomelatine est un antidépresseur agoniste mélatoninergique (action sur les récepteurs MT1 et MT2). Il permet donc la resynchronisation des rythmes circadiens. Il provoque une avance de phase, induit le sommeil, abaisse la température corporelle et augmente la sécrétion de mélatonine (124).

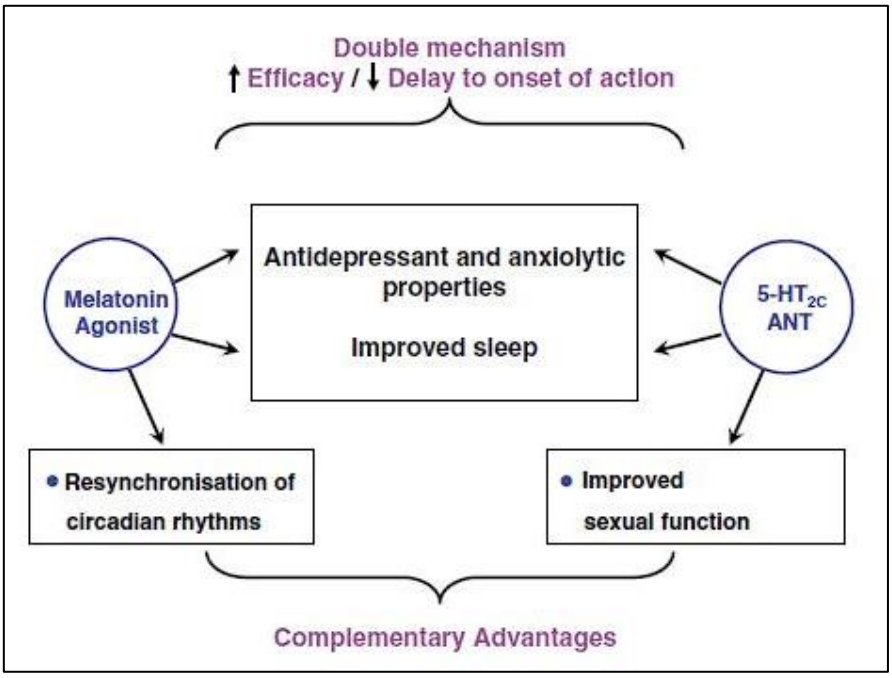



*Figure 14 : Intérêt de l'agomelatine (125)*

D'un point de vue pharmacocinétique, l'agomelatine possède une bonne absorption per os (>80 %). Cependant sa biodisponibilité est faible et sujette à de nombreuses variations interindividuelles. Par exemple, la biodisponibilité semble supérieure chez la femme par rapport à l'homme. De plus, la prise de contraceptifs oraux augmente la biodisponibilité et le tabac diminue celle-ci (126).

La concentration maximum plasmatique est atteinte en une à deux heures. L'âge et la fonction rénale ne modifient pas la distribution.
Le métabolisme se fait au niveau hépatique par l'intermédiaire du cytochrome CYP1A2 mais également via les cytochromes 2C9 et 2C19. L'agomelatine est métabolisé en métabolites inactifs. Son élimination se fait à 80 % par voie urinaire.
Sa demi-vie d'élimination est de 1h à 2h.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et populations particulières :

Les contre-indications au Valdoxan® sont :

- Une hypersensibilité au produit ou à ses composants
- Une insuffisance hépatique ou des valeurs d'ASAT ou d'ALAT supérieures 3 fois la norme
- L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP 1A2 tels que la Fluvoxamine et la Ciprofloxacine.

Ce traitement nécessite une surveillance de la fonction hépatique, et notamment du taux de transaminases. Avant l'instauration, il convient de vérifier les antécédents du patient. Si le patient présente des antécédents d'obésité, de surpoids, de stéatose non alcoolique et de diabète, ou s'il a des antécédents de troubles liés à l'usage ou à la consommation excessive d'alcool, une évaluation du rapport bénéfice/risque est nécessaire.

Le dosage des transaminases doit être réalisé avant l'instauration, puis à trois semaines, six semaines, 12 semaines et 24 semaines. Après cela, la surveillance est réalisée si besoin. En cas d'augmentation de posologie, la surveillance recommence de la même manière.

Le traitement est arrêté en cas de signe d'atteinte hépatique ou de transaminases supérieures trois fois la norme.

Bien qu'il semble y avoir une augmentation de la concentration maximale plasmatique chez les sujets âgés, celle-ci n'est pas significative et ne nécessite donc pas d'ajustement posologique.

Son utilisation chez les patients âgés de plus de 75 ans n'est pas recommandée, en l'absence de documentation.

Les patients à risque de suicide sont à surveiller étroitement, surtout en début de traitement. Il convient de prendre en compte sa composition en cas d'intolérance au lactose ou de syndrome de malabsorption du galactose et du glucose.

Du point de vue des interactions médicamenteuses, les inhibiteurs puissants du cytochrome 1A2 sont contre-indiqués et la prudence est recommandée en cas d'associations avec des inhibiteurs modérés du cytochrome 1A2. L'agomelatine interagit également avec les œstrogènes, la rifampicine (diminution de la biodisponibilité) et le tabac.
La prise d'alcool est déconseillée.

Les effets indésirables fréquents sont :

- Anxiété et rêves anormaux
- Céphalées, vertiges, somnolence, insomnie
- Nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, vomissements
- Augmentation des transaminases
- Douleurs dorsales, fatigue, prise de poids.

Concernant son efficacité, Yu et al ont montré en 2022 que l'agomelatine a avancé le rythme veille-sommeil après quatre semaines d'utilisation. Cela a permis l'amélioration de la durée de sommeil et de la qualité de sommeil, ainsi qu'une diminution des difficultés à dormir et de la somnolence diurne. De plus l'agomelatine est compatible avec les thérapies cognitives et comportementales (127).

Une étude de 2010 a montré que l'agomelatine semble relativement bien tolérée et facile à utiliser, sans présenter de symptômes d'arrêt significatifs (128).
L'agomelatine semble également être prometteuse pour une utilisation dans le traitement à la fois de l'insomnie, de la dépression, et de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Ceci est constaté dans une étude de 2021 (129).

Il semble que l'agomelatine soit efficace pour réduire la latence d'endormissement chez des patients souffrant également de trouble dépressif majeur (101).

En conclusion, l'utilisation de l'agomelatine est envisageable dans le traitement de l'insomnie chez les patients atteints de dépression, cependant il convient de respecter des précautions, notamment la surveillance hépatique ainsi que celle du risque suicidaire dans ces populations déjà à risque.

### h. ***Molécules en développement***

***Antagonistes des récepteurs à l'orexine :***

Au niveau cérébral, l'orexine (ou hypocrétine) se lie à deux récepteurs aux protéines G : OX1 et OX2. L'activation de ces récepteurs favorise l'éveil diurne et est inhibée pendant le sommeil.

Ce mécanisme a inspiré le développement de nouvelles molécules dans la prise en charge du sommeil : les antagonistes des récepteurs à l'orexine.

Ces derniers traversent la barrière hémato-encéphalique et agissent par liaison compétitive sur les sites actifs de OX1 et OX2. Ils empêchent ainsi la liaison de l'orexine A et B à ces récepteurs et suppriment ainsi le signal d'éveil (130).

Ainsi les antagonistes des récepteurs à l'orexine apportent une aide à l'endormissement et permettent de rester endormi plus longtemps en diminuant les réveils nocturnes.

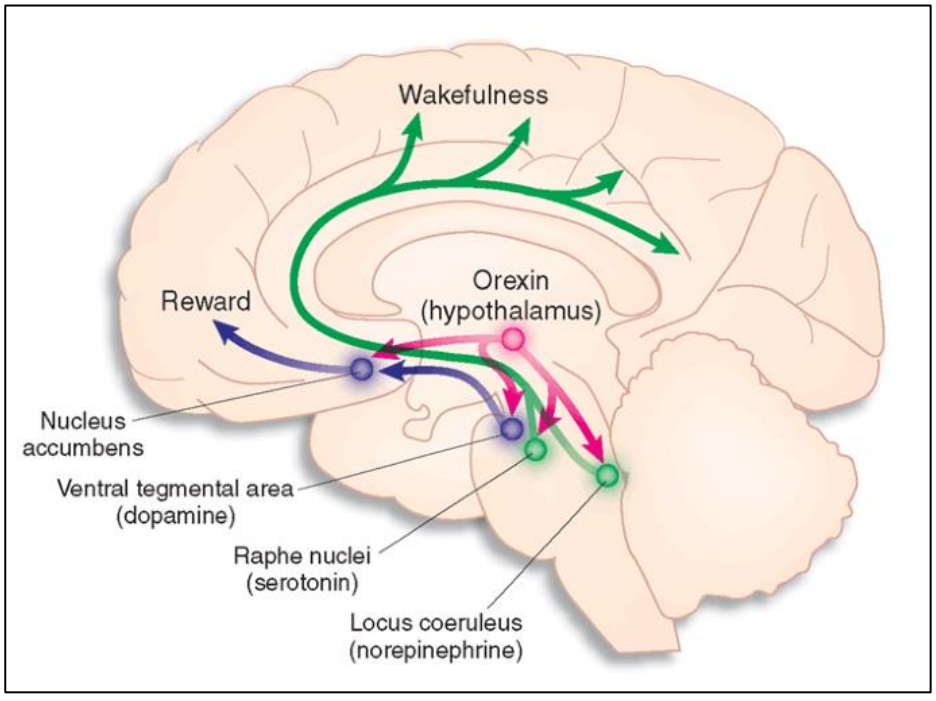



*Figure 15 : L'orexine impliquée dans les mécanismes d'éveil (131)*

D'après les études, ils ne modifient pas le temps global passé dans chaque phase, l'architecture du sommeil n'est donc pas modifiée. En revanche, ils augmentent le temps passé dans les cycles REM et NREM, diminuent le temps de latence des NREM et le temps de latence du sommeil REM. Ils diminuent également les éveils après endormissement (132).

D’un point de vue de la tolérance et de la sécurité, il semble que les effets indésirables recensés soient légers : nausées, maux de tête, étourdissement et fatigue. La somnolence a été fréquemment rapportée en début de traitement. Ils seraient une alternative possible aux benzodiazépines car ils ne se lient pas aux récepteurs GABA, ni aux centres cérébraux évocateurs de potentiels abus.
De par leur mécanisme d’action, la narcolepsie est une contre-indication absolue à l’utilisation des antagonistes des récepteurs à l’orexine. Le métabolisme est majoritairement hépatique et médié par le CYP3A4, ce qui invite à la prudence en cas d’association avec les médicaments agissant sur le CYP3A4.

Les molécules actuellement approuvées aux Etats-Unis sont notamment : le suvorexant, le daridorexant et le lemborexant. D’après le Lancet, en 2022, le lemborexant semble présenter le profil le plus favorable parmi les antagonistes des récepteurs à l’orexine, avec une meilleure efficacité face au placebo dans les traitements aigus et à long terme. Il souffre cependant de données de sécurité non significativement concluantes et reste moins efficace à 4 semaines que les benzodiazépines.
Au contraire, le seltorexant, semble bien toléré, avec moins d’effets secondaires que les benzodiazépines, le zopiclone, l’eszopiclone et le zolpidem. En revanche, les données sur son efficacité sont rares.
Enfin, le daridorexant et le suvorexant semblent efficaces en traitement aigu mais présentent des problèmes de tolérance et les données sur leur utilisation à long terme sont insuffisantes. Ces deux molécules ont néanmoins provoqué moins d’abandons que le zopiclone dans cette étude (133).

A ce jour, ces molécules ne sont pas approuvées en Europe mais présentent un intérêt certain comme potentielles futures alternatives aux benzodiazépines et apparentés, dans la prise en charge des troubles du sommeil

## 2) Alternatives non médicamenteuses

### a. *Première intention : hygiène du sommeil, thérapies comportementales et cognitives et thérapies alternatives*

***L'hygiène du sommeil :***

L'intérêt d'une bonne hygiène du sommeil pour réduire les troubles du sommeil, et notamment l'insomnie, a été observé dans de nombreuses études. Ainsi, une étude de Uzer et Yucens, datant de 2022, a démontré que la sévérité de l'insomnie, chez des personnes âgées traitées par des médicaments similaires, était influencée par l'hygiène de sommeil (134). Auparavant, Skarpsno et al avaient démontré qu'un mode de vie sain et actif tend à réduire le risque d'insomnie chez des patients souffrant de douleurs musculosquelettiques chroniques (135). Enfin, Chung et al ont démontré, malgré la nécessité d'autres études complémentaires, que l'éducation à l'hygiène du sommeil a entrainé des améliorations du sommeil avant et après traitement (136).
Il convient donc de rappeler que le premier traitement en cas d'insomnie est de respecter une bonne hygiène de sommeil.

Un bon sommeil se prépare en réalité dès le matin. En effet, chacun possède un chronotype propre. On peut être « du matin » ou plutôt « du soir ». L'important est de respecter son rythme et ses besoins. En maintenant des horaires de lever et de coucher réguliers, cela permet une bonne synchronisation du cycle veille-sommeil (137).

Par ailleurs, l'exposition à la lumière du jour est primordiale pour synchroniser l'horloge biologique.

Il est important d'être actif au cours de la journée, afin d'augmenter la pression de sommeil et de favoriser la sécrétion précoce de mélatonine le soir (138). Une activité physique est conseillée en journée, mais il est préférable de ne pas faire de sport trop tard et d'arrêter la pratique 3h à 4h avant le coucher (139).

D’un point de vue alimentaire, il est conseillé de modérer la consommation d’excitants au cours de la journée (thé, café, soda…) et de stopper leur consommation après 14h. Le soir, l’idéal est de prendre un repas léger mais suffisant, 2h avant le coucher, et contenant des féculents, ainsi que des ingrédients riches en tryptophane (œufs, riz, quinoa, légumes secs, viande, poisson, etc…). En effet, les féculents vont permettre d’éviter les fringales nocturnes tout en favorisant la production de sérotonine (permettant la sécrétion de la mélatonine) au même titre que le tryptophane (140). Il est déconseillé de sauter le repas pour ne pas être réveillé par la faim durant la nuit.
Il est recommandé d’éviter les aliments gras le soir. En effet, ils favorisent le fractionnement du sommeil car ils sont plus difficiles à digérer. De même, la prise d’alcool le soir déstabilise le sommeil (réveils nocturnes, insomnie de fin de nuit) en plus d’aggraver d’éventuels problèmes respiratoires. Il convient également de limiter la prise de tabac car la nicotine est un excitant.
En revanche, le sucre favorise l’endormissement, la prise d’une tisane sucrée peut donc présenter un intérêt.

Enfin, les conditions de coucher sont également primordiales. On favorisera une activité calme le soir (musique douce, lecture, méditation etc.…), en séparant bien le temps réservé à la soirée des activités de la journée. Une douche chaude 1 à 2h avant le coucher peut diminuer le temps d’endormissement en favorisant la dissipation de la chaleur corporelle au moment du coucher, entrainant un refroidissement du corps propice au sommeil (141).

La lumière bleue bloque la sécrétion de mélatonine. Il faut donc éteindre tous les écrans 1 à 2h avant le coucher et jusqu’au lendemain. La chambre doit être un lieu dédié au sommeil. L’environnement doit donc être calme, tempéré (18°C environ), et plongé dans l’obscurité.

Quand toutes les conditions sont réunies, il faut ensuite aller se coucher uniquement à partir des premiers signes de sommeil (paupières lourdes, bâillements, picotement des yeux…). Le lit doit rester le lieu du sommeil, il ne faut donc pas rester au lit si l’on ne dort pas.

Si, malgré le respect de ces règles d’hygiène du sommeil, les difficultés persistent, il convient de s’orienter vers les autres alternatives, ou de consulter en cas de troubles sévères.

***Thérapie cognitive et comportementale :***

La thérapie cognitive et comportementale de l'insomnie, ou TCCI, est le traitement de première intention de l'insomnie chronique, avant même d'envisager une approche pharmacologique.

L'efficacité des TCCI a été évaluée dans plusieurs études. Il a été ainsi montré que la thérapie cognitive et comportementale augmente les chances de réussite d'un sevrage benzodiazépine (142). Dans une étude de 2018, il a été montré que les TCCI avaient fourni de meilleurs effets que d'autres approches psychothérapeutiques (143). Enfin, la TCCI est considérée par Asarnow et Manber comme un traitement efficace à court terme des symptômes d'insomnie avec dépression concomitante (144).

Le but de la TCCI est de modifier les comportements et cognitions inadaptés qui sont à l'origine des perturbations du sommeil.
Cela passe par plusieurs étapes (9) :

- L'éducation à l'hygiène du sommeil
- Les interventions comportementales pour éliminer les mauvaises habitudes conditionnées au fil du temps. Le patient est aidé pour cela par son agenda de sommeil. La déconstruction des comportements conditionnés passe par le contrôle du stimulus et la restriction du temps passé au lit.
- Les interventions cognitives viennent travailler sur les pensées et les idées reçues erronées sur le sommeil. Celles-ci empêchent le patient d'adopter un bon comportement pour dormir.
- Les interventions émotionnelles afin de diminuer l'anxiété et l'hyperéveil.

Les thérapies cognitives comportementales sont contre-indiquées en cas de troubles de l'humeur non stabilisés.

Le contrôle du stimulus consiste à n'aller au lit que lorsque l'on se sent somnolent. Le lit et la chambre à coucher ne doivent servir qu'au sommeil et aux activités sexuelles, toute autre activité doit être exercée en dehors de la pièce. Si le sommeil n'est pas obtenu dans un délai de 20 minutes, il faut alors sortir du lit et changer de pièce. Le retour au lit ne se fait que lorsque les signes de somnolence réapparaissent. Ceci est à répéter autant de fois que nécessaire.

L'heure de lever doit être identique tous les matins, sans tenir compte de la quantité de sommeil obtenu durant la nuit. Il est nécessaire d'utiliser un réveil.
Les siestes diurnes sont proscrites (19).

La restriction du temps passé au lit commence par le calcul du temps total de sommeil au cours de la nuit grâce à l'agenda de sommeil. On évalue ensuite l'heure de lever idéale en fonction du chronotype du patient et de ses activités diurnes. On se sert de l'agenda de sommeil pour calculer le temps de sommeil idéal du patient. Le but est ensuite de réduire le temps passé au lit pour qu'il corresponde au temps de sommeil total prédéfini. Il faut faire attention à ne pas descendre en dessous de cinq heures de sommeil par nuit.

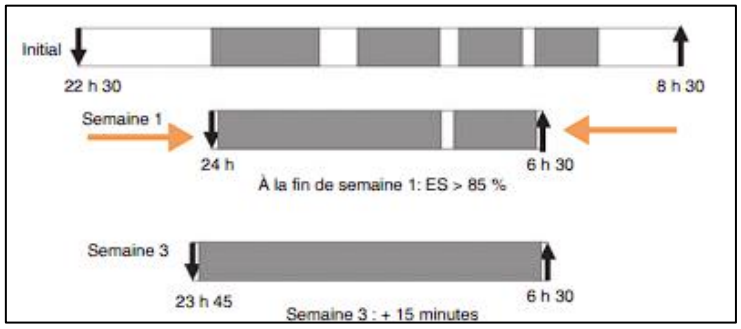



*Figure 16 : Représentation de la restriction du temps passé au lit (19)*

Cette restriction doit être appliquée strictement dans un premier temps. L'heure de lever doit rester la même tous les jours y compris les week-ends.
En fonction des résultats notés dans l'agenda de sommeil, on calcule l'efficacité de sommeil :

$$efficacité\ de\ sommeil = \frac{temps\ de\ sommeil\ total}{temps\ passé\ au\ lit}$$

Lorsque l'efficacité de sommeil est supérieure à 85 %, l'heure de coucher peut être avancée de 15 minutes chaque semaine jusqu'au temps de sommeil idéal. Cette étape est réalisée sur quatre à cinq semaines.

Pour les interventions cognitives, il faut repérer les pensées parasites, à la fois grâce à l'agenda de sommeil, mais aussi grâce à l'entretien entre le psychothérapeute et le patient. Le patient peut mesurer son propre vécu et ses propres croyances liées au sommeil grâce à l'échelle des croyances et attitudes dysfonctionnelles à propos du sommeil de Morin (145). Les différents items de cette échelle permettent d'évaluer les

conséquences perçues de l'insomnie, l'inquiétude ou l'impuissance face à l'insomnie, les attentes en matière de sommeil, et les représentations concernant les hypnotiques.

Chaque item est évalué de 0 à 10, de « fortement en désaccord » à « fortement en accord » (9).

Il existe ensuite plusieurs méthodes pour pallier les croyances erronées et modifier les processus cognitifs (19).

- L'intention paradoxale, par exemple, consiste à demander au patient d'adopter les comportements de sommeil (se coucher, éteindre la lumière etc.) tout en s'efforçant de ne pas dormir. Cela vise à soulager le patient de sa responsabilité par rapport à son sommeil mais aussi à diminuer l'anxiété de performance et les efforts fournis pour dormir.
- La restructuration cognitive, quant à elle, consiste à retravailler les pensées dysfonctionnelles pour les remplacer par des pensées ou croyances plus adaptées. Cela va diminuer l'anxiété ainsi que l'hyperéveil cognitif. Il ne s'agit pas de s'opposer aux croyances mais de les moduler.
- Le contrôle des ruminations et pensées inclusives, peut être réalisé en déplaçant les pensées parasites dans un autre lieu et à un autre moment. Par exemple, le patient peut consacrer chaque soir plusieurs minutes à tenir un journal de sa journée et à planifier le lendemain. Effectuée au moins deux heures avant le coucher, cette tâche permet au sujet de passer en revue ses inquiétudes et de ne pas les emmener avec lui dans la chambre à coucher.
- Enfin des techniques d'imagerie associant des images plaisantes ou neutres à une technique de relaxation peuvent s'avérer efficaces.

La TCCI peut être associé à d'autres techniques alternatives complémentaires.

***La méditation de pleine conscience :***

Cette technique porte une attention particulière à l'instant présent, aux émotions, aux pensées et au sensations. Le but est de favoriser la relaxation ainsi que la diminution du stress. Des études ont démontré une certaine efficacité dans le traitement des troubles du sommeil, avec néanmoins des résultats modérés. Des investigations supplémentaires sont nécessaires (146,147).

***Techniques de biofeedback :***

L'utilisation de techniques de biofeedback peut aussi être envisagée pour permettre au patient d'exercer son contrôle émotionnel. Des électrodes de mesure du pouls et du rythme respiratoire informent le patient des variations de sa fréquence cardiaque en fonction de sa respiration. Un rythme respiratoire approfondi augmente la régularité et l'amplitude de la fréquence cardiaque. Le patient peut ainsi apprendre à moduler ses émotions en régulant sa fréquence cardiaque grâce à son rythme respiratoire. Les séances durent entre 30 et 60 minutes, 1 à 3 fois par semaine (19).

***La relaxation :***

La relaxation regroupe différentes pratiques (tai-chi, yoga, sophrologie etc…) qui peuvent se montrer intéressantes dans le traitement de l'insomnie chronique. Le but est de diminuer le stress et les pensées parasites.

Ainsi, une étude menée sur des femmes périnatales a montré l'efficacité de la relaxation pour améliorer la qualité, la perturbation, la latence et la durée du sommeil (148).

Le tai-chi a également montré son intérêt dans l'amélioration du sommeil chez les personnes âgées souffrant d'insomnie, d'après Siu et al en 2021 (149).

***Hypnose :***

L'hypnose peut être utilisée pour gérer l'insomnie mais la transe hypnotique correspond plutôt à un état de rêve et s'apparente à la relaxation (150). En revanche, elle permet de travailler sur des images et d'accéder aux émotions, voire de favoriser la restructuration des pensées dysfonctionnelles. Une étude de 2020 sur des femmes ménopausées souffrant de troubles du sommeil a confirmé que l'hypnose, ici l'autohypnose, est une technique intéressante dans l'amélioration du sommeil (151).

***Acupuncture :***

Plusieurs études montrent que l'acupuncture peut présenter un intérêt dans la prise en charge de l'insomnie. Une revue systématique de 2021 suggère une amélioration significative des paramètres du sommeil tels que le temps de sommeil total, l'efficacité du sommeil, la réduction des réveils après le début du sommeil et du nombre de réveils nocturnes (152). Une étude la comparant à la TCCI montre que l'acupuncture a présenté des résultats même si son efficacité reste moindre (153).

En résumé, bien qu'elles nécessitent encore d'être étudiées, ces différentes techniques présentent l'avantage d'être peu risquées et de permettre une relaxation du patient. Leur utilisation dans le traitement de l'insomnie peut donc se montrer bénéfique.

### *b. Compléments alimentaires*

#### *Compléments à base de mélatonine :*

En vente libre, les compléments à base de mélatonine sont limités à une dose strictement inférieure à 2mg. On leur reconnait alors deux indications : limiter les effets du décalage horaire et favoriser l'endormissement (154). Pour le décalage horaire, la dose préconisée est de 0.5mg par prise, alors que pour l'endormissement, la dose recommandée est de 1mg minimum.

Le mécanisme d'action de la mélatonine, ses effets indésirables et contre-indications sont identiques à ceux de sa présentation listée. Il faut cependant tenir compte des interactions, contre-indications et effets indésirables des autres substances pouvant accompagner la mélatonine dans certains compléments commercialisés. D'après l'ANSES, certaines populations sont néanmoins à risque et ne devraient pas consommer ces compléments. Cela concerne les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et adolescents, les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes et les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue (risque de somnolence) (155).

La mélatonine peut avoir différent modes de libération dans l'organisme : libération immédiate, libération prolongée, et libération différée. De même, il existe de nombreuses formes d'administration telles que les comprimés (Novanuit triple action® etc…), sprays ou comprimés sublinguaux (Chronobiane immédiat®, Arkorelax Sommeil Flash® etc…), gommes (Zzzquil Sommeil etc…), tisanes (Euphytose Nuit® etc…). Certains compléments allient deux modes de libération : immédiate et prolongée (ex : Arkorelax Sommeil Fort 8H®).

Les formes à libération prolongée sont administrées 30 minutes avant le coucher. Pour la voie sublinguale, plus rapide, l'administration se fait au moment du coucher ou 15 minutes avant (138). Pour le jet lag, la dose recommandée est 0.5mg au coucher, durant les 3 jours précédant le départ et jusqu'à adaptation au fuseau horaire. Pour le retard de phase, il faut prendre la mélatonine à libération immédiate au moins 2h avant le coucher et se lever ensuite à l'heure souhaitée en s'exposant à la lumière pour recaler son rythme de sommeil.

La libération prolongée est idéale en cas de difficultés d'endormissement et de plainte de mauvais sommeil (notamment si réveils nocturnes).

La libération différée peut être intéressante pour les réveils précoces et insomnies de fin de nuit d'après le Moniteur des Pharmacies.

Ces compléments présentent l'avantage de ne pas induire d'accoutumance ou de somnolence. Cependant, ils ne remplacent pas les règles d'hygiène favorisant le sommeil et ne sont pas à poursuivre en cas d'inefficacité passé 7 jours.

Ainsi une étude menée pendant 4 semaines, sur des patients souffrant d'insomnie légère à modérée, a montré une amélioration de la qualité de sommeil des participants grâce à la prise de Novanuit triple action®. Cependant, l'étude n'ayant qu'un seul bras et ne confrontant pas le produit au placebo ou a un autre traitement, les bénéfices de cette association ne peuvent qu'être suggérés en l'attente d'études complémentaires (156). Pour le moment, ce complément ne peut pas prétendre à améliorer la qualité de sommeil (154)

En conclusion, bien qu'utile en cas de troubles mineurs du sommeil et ne présentant pas d'accoutumance et peu d'effets indésirables, les compléments alimentaires à base de mélatonine doivent rester limités à un usage ponctuel sans avis médical et ne pas être banalisés en l'absence d'études à long terme.

***Compléments contenant du tryptophane :***

Le tryptophane est un acide aminé qui possède de nombreuses propriétés. Plus précisément, c'est un acide aminé précurseur de la sérotonine et de la mélatonine. Il est hydroxylé par la tryptophane hydroxylase en 5HTP. Le 5-hydroxytryptophane est ensuite métabolisé en sérotonine qui est elle-même transformée en mélatonine (157).

Bien qu'il soit parfois proposé dans des compléments alimentaires contre l'insomnie, aucune allégation de santé n'est validée officiellement pour le tryptophane (138). Le besoin nutritionnel moyen d'un consommateur (220mg/j) est parfaitement apporté par l'alimentation.

L'ANSES met en garde contre les interactions médicamenteuses de ces compléments alimentaires. En effet, le tryptophane peut interagir avec les IMAO ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les benzodiazépines, et les phénothiazines.
De plus, des effets indésirables peuvent apparaître lors d'une prise de 3 à 6 g par jour. Ainsi la limite minimale d'apparition des effets indésirables est de 3 g. Les effets indésirables sont : la somnolence, les nausées, et les céphalées. La délivrance n'étant pas spécifiquement encadrée, le risque de surdosage est d'autant plus important.

Une étude de Sutanto et al, publiée en 2022, a recueilli 18 articles dans les différentes bases de données de recherche et a extrait les données de quatre articles pour en réaliser une méta-analyse. Les résultats suggèrent que la supplémentation en tryptophane peut diminuer les réveils après l'endormissement. De plus, une supplémentation supérieure ou égale à 1 g semble avoir amélioré la qualité du sommeil (158). Pour rappel, la dose maximale autorisée dans les compléments alimentaires par l'ANSES est pour l'instant toujours fixé à 220 mg par jour afin de limiter les risques de surdosage (157).

Cependant, une autre étude publiée en 2020, vient modérer ces résultats. En effet, dans cette étude versus placebo, il a été démontré qu'un régime méditerranéen, enrichi par 60 mg de tryptophane et 60 mg de magnésium, a amélioré l'anxiété, les troubles de l'humeur, les troubles alimentaires, et l'insatisfaction à l'égard de l'image corporelle, mais pas la qualité de sommeil chez les femmes atteintes de fibromyalgie (159).

En conclusion, devant les études contradictoires et l'absence d'allégation reconnue, le tryptophane ne semble pas avoir d'impact majeur, aux doses usuelles, dans les troubles de sommeil, malgré sa présence dans certains compléments (ex : Somnil® etc…).

***Compléments contenant du magnésium et des vitamine B :***

Le magnésium intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques, voies métaboliques, et autres réactions biochimiques.
Les allégations de santé qui lui sont reconnues sont entre autres : la réduction de la fatigue et la contribution au fonctionnement normal du système nerveux et des fonctions psychologiques (138).
Il est souvent associé aux vitamine B6 et B12 afin de contribuer au bien-être du système nerveux. La vitamine B6 favorise également la captation du magnésium par l'organisme.

L'apport par l'alimentation étant souvent insuffisant, un apport par des compléments alimentaires semble justifié. L'apport de magnésium quotidien doit être 300 mg chez la femme et de 380 mg chez l'homme d'après l'ANSES.

L'apport de magnésium présente des effets indésirables modérés de type diarrhée et/ou douleurs abdominales, majoritairement lorsqu'ils sont mal assimilés. De plus, il n'y a que peu de risque de surdosage, sauf en cas d'insuffisance rénale. Dans ce cas, un avis médical est nécessaire. La prise de magnésium est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. La prise des compléments doit se faire à distance d'une prise de calcium à forte dose et d'autres médicaments tels que les hormones thyroïdiennes, les cyclines, les fluoroquinolones, et les biphosphonates.

Les études disponibles sur l'efficacité du magnésium dans les troubles du sommeil sont contradictoires. Ainsi un article de 2015 conclut qu'une supplémentation en magnésium peut améliorer la qualité de sommeil dans certains cas (160). Une revue systématique de 2022 a relevé des preuves observationnelles de l'association entre le statuant magnésium et la qualité du sommeil. Cependant, les essais cliniques randomisés, analysés dans cette étude, ont montré une association incertaine (161).

En conclusion, les preuves de l'efficacité du magnésium sont contradictoires. Néanmoins, son utilisation est relativement sûre et son apport alimentaire souvent insuffisant. Son utilisation dans les compléments alimentaires pour les troubles du sommeil est envisageable, notamment combinée à d'autres molécules.

### c. ***Compléments alimentaires et médicaments à base de plantes***

***Valériane :***

La valériane (*Valeriana officinalis)* est une plante de la famille des Valerianacées. Elle contient plusieurs composés d'intérêt tels que des huiles essentielles, des valépotriates (iridoïdes) et des alcaloïdes. Les parties utilisées sont le rhizome et la racine. (162)

*Figure 17 : Racine de Valeriana officinalis (162)*

Elle exerce différentes actions : sédative, anxiolytique, relaxante, myorelaxante, antispasmodique et hypotensive. L'EMA considère « son usage scientifiquement bien établi pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil » (163)
Elle est couramment utilisée dans le traitement du stress, de l'anxiété et de l'insomnie. Ces propriétés sont à priori liées à une modulation des récepteurs $GABA_A$ par l'acide valérénique ainsi qu'une action agoniste partielle $5HT_{5A}$ liée aux flavonoïdes et iridoïdes (récepteurs localisés dans les zones impliquées dans le rythme circadien ainsi que dans la gestion du stress). Enfin, son action peut également être reliée aux récepteurs à l'Adénosine A1 (agoniste partiel). Il est enfin intéressant de noter que la modulation GABA passe par une autre sous-unité que celle liée au benzodiazépines. (164,165)

Administrée seule, elle semble n'être efficace, dans l'amélioration de la qualité de sommeil, qu'après des administrations répétées, et présente des variations liées à son mode de préparation (extrait alcoolique, aqueux ou racine entière). Ainsi la racine entière séchée semble avoir un effet plus important que les extraits aqueux ou hydroalcooliques. Néanmoins, les résultats des diverses études présentent des contradictions.

Concernant l'anxiété, la valériane semble montrer des effets anxiolytiques immédiats peu importe la préparation. (166)
Une étude de 2002 tend à démontrer qu'elle est aussi efficace que l'oxazépam (Extrait hydroalcoolique sec de Valeriana officinalis). (167)

La valériane semble également efficace en association avec d'autres plantes utilisées dans les troubles du sommeil ou de l'anxiété telles que le houblon, la mélisse ou la passiflore. Ainsi un mélange de valériane et de houblon cascade a réduit le temps de latence d'endormissement dans un modèle de mammifère. Il a aussi augmenté la durée du sommeil et notamment le temps de sommeil NREM avec diminution des réveils (168). On retrouve cette association de houblon et valériane dans plusieurs études qui ont conclu à une amélioration du sommeil, autant en durée qu'en efficacité et un gain en qualité de vie (164).

D'un point de vue sécurité, peu d'événements indésirables ont été recensés dans les études, et aucun effet indésirable grave. Les effets les plus fréquents étaient la fatigue, étourdissement, somnolence, maux de tête et troubles digestifs (dyspepsie…). Ainsi, face au risque de somnolence, il convient de rester prudent en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Le Vidal précise que l'usage prolongé au-delà de 6 semaines pourrait provoquer des insomnies (effet paradoxal). Un arrêt brutal peut entrainer un syndrome de manque. (163).

Outre une hypersensibilité à la substance, la seule contre-indication est liée à l'effet hépatotoxique de la valériane au long cours. Elle est donc par précaution contre-indiquée en cas de troubles hépatiques, ou de prise de substances (médicaments ou plantes) hépatotoxiques, car elle peut en augmenter les effets.

Son activité sédative fait que la valériane peut potentiellement interagir avec les médicaments ou plantes abaissant la vigilance, les dépresseurs du SNC ainsi que l'alcool.

La valériane peut aussi interagir avec les anticoagulants et augmenter le saignement. Sa prise simultanée avec le lopéramide est également à éviter. Enfin, contenant des tanins, elle ne doit pas être consommée simultanément à une supplémentation en fer car elle pourrait en diminuer l'absorption intestinale.

Le dosage recommandé varie selon la forme utilisée. Ainsi en tisane, la recommandation du Vidal est de 2-3g par tasse d'eau bouillante, 2 à 3 fois par jour, dont une tasse une heure avant le coucher. En extrait hydroalcoolique sec, la posologie est de 400 à 600 mg avant le coucher et si besoin au diner. Dans tous les cas, la prise doit se faire sur 2 à 4 semaines car son action est progressive. (138)
On retrouve la valériane dans de nombreuses associations à base de plantes telles que : Euphytose®, Spasmine® ou encore Novanuit Triple Action Phyto®, etc…

***Houblon :***

Le houblon (*Humulus lupulus*) appartient à la famille des Cannabacées. Seuls les strobiles (cônes femelles) sont utilisés frais ou séchés. Ils contiennent de l'humulone, de la lupulone et de l'acide valérénique, ainsi que des huiles essentielles, des hétérosides flavonoïques, des tanins, des dérivés oestrogéniques et de l'asparagine (162).

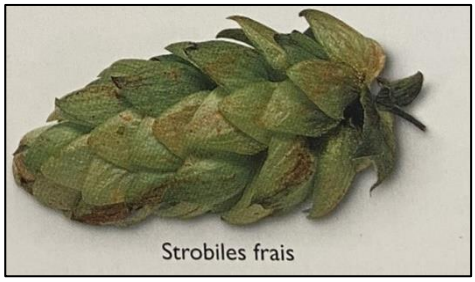


*Figure 18 : Humulus lupulus, cône femelle frais (162)*

Le houblon exerce des effets sédatifs et antispasmodiques. L'EMA reconnait comme une usage « traditionnel » son utilisation dans « la prise en charge des formes modérées de stress psychologique et pour favoriser le sommeil » (169).

Des études animales menées sur différentes variétés de houblon, ont démontré une diminution de la latence de sommeil, une augmentation du temps de sommeil total et du temps de sommeil NREM. D'après une étude sur le mélange de Houblons Saaz et Saphir, ceci était corrélé à une augmentation de la teneur en GABA dans le cerveau ainsi qu'à une augmentation de l'expression des récepteur $GABA_A$ après 3 semaines d'utilisation. Ces activités semblent reliées à l'humulone et au xanthohumol contenus dans le houblon (170). L'effet modulateur allostérique du GABA exercé par l'humulone est confirmé par d'autres études (171).

Des études menées chez l'Homme et portant sur la consommation de bière sans alcool, ont démontré une amélioration de la qualité de sommeil en cas de consommation au diner (172,173). A l'inverse, certaines études n'ont pas montré d'impact significatif du houblon sur le sommeil (174).

L’utilisation du houblon de façon prolongée peut provoquer, dans de rares cas, des effets indésirables tels que des vertiges, jaunisse, troubles de l’érection, ralentissement intellectuel… La prudence est recommandée en cas d’utilisation de machines ou de conduite de véhicules (169).

La présence de composés oestrogéniques implique par précaution une contre-indication en cas d’antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou du col de l’utérus hormonodépendants. Cependant, aux dosages usuels, il ne présente aucun effet indésirable oestrogénique, cette contre-indication est donc relative (138).

De par son indication, le houblon peut interagir avec les médicaments ou plantes sédatifs ainsi que les dépresseurs du SNC tel que l’alcool. Les patients traités par des médicaments fortement métabolisés ou éliminés par le foie doivent demander l’avis de leur médecin.

La posologie recommandée en infusion est de 500mg à 1 000mg par tasse en une prise au coucher ou 500mg par tasse 3 fois par jour. On peut aussi ajouter 10g de cônes séchés par litre d’eau bouillante en respectant ensuite le même schéma de prise.
En gélules de poudre, la prise peut être de 800 à 2 000mg, 30 min avant le coucher, ou 400mg, 2 fois par jour pour le stress (138,169).

Outre les fleurs sèches, on retrouve le houblon dans plusieurs spécialités : gélules de houblon Arkopharma® (indication de détente), Quatuor Sommeil Bio Superdiet® (houblon, valériane, mélisse officinale, basilic), etc…

***Passiflore :***

La passiflore, ou fleur de la passion (*Passiflora incarnata*), fait partie de la famille des Passifloracées. Les parties aériennes sont utilisées sèches ou fraiches (fleurs et feuilles). Les principaux composés sont des flavonoïdes (notamment l'apigénine), des acides aminés, des glucosides cyanogénétiques et des traces d'alcaloïdes indoliques (162).

*Figure 19 : Passiflora incarnata (162)*

Son usage traditionnellement établi par l'EMA est de « soulager les symptômes modérés du stress et les troubles du sommeil qui en découlent ». Elle est donc utilisée dans les insomnies, les états anxieux, les palpitations (175).

Le mécanisme d'action de la passiflore n'est pas clairement identifié, néanmoins, l'Apigénine présente une activité hypnotique en activant le récepteur $GABA_A$ au niveau du site de liaison aux benzodiazépines. De plus, il a été démontré que l'extrait de Passiflora incarnata inhibe la liaison des ligands aux récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$ en fonction de sa concentration. Ainsi la passiflore aurait également des composés antagonistes de ces récepteurs. Enfin, l'extrait de Passiflora incarnata contient une grande quantité de GABA (176).

Une étude menée chez la souris et basée sur l'administration d'extrait hydroalcoolique de Passiflora incarnata a démontré une augmentation de l'activité des neurones GABAergiques et la concentration sanguine de mélatonine. De plus, il n'a été mis en évidence aucun effet indésirable de type métabolique ou comportementaux lors d'une administration répétée (177).
D'autres études ont démontré les effets de la passiflore sur la qualité sur sommeil ainsi que ses effets sédatifs (178).

La seule contre-indication à l'utilisation de la passiflore est l'allergie à la plante ou ses composants. Elle présente de rares effets indésirables, surtout digestifs : nausées, vomissements, troubles digestifs, et réactions allergiques.

Son effet sédatif, comme pour les autres plantes sédatives, invite à la prudence en cas d'utilisation de machine ou de conduite de véhicule (175).

Son action pharmacologique pourrait entrainer une augmentation de la somnolence an cas d'administration avec d'autres substances sédatives ou des dépresseurs du SNC. Elle peut également interagir avec les plantes ou les médicaments anticoagulants (risque de saignement). Elle est déconseillée sans avis médical en cas de prise de médicaments hépatotoxiques ou de maladie hépatique.

Son utilisation recommandée est de 1 à 2g par tasse d'eau bouillante (150ml), 1 à 4 fois par jour. De même, sous forme de gélules de poudre, la posologie est de 0,5 à 2g par prise 1 à 4 fois par jour. Les prises se font entre les repas dont une 30 minutes avant le coucher pour les troubles du sommeil (138).

On retrouve la passiflore dans de nombreuses spécialités commercialisées, seule ou associée à d'autres plantes ou de la mélatonine : Anxémil®, Euphytose®, Novanuit Triple Action® etc…

***Mélisse officinale :***

La mélisse (*Melissa officinalis*) fait partie de la famille des Lamiacées. Les parties aériennes contiennent divers composés : huiles essentielles, flavonoïdes, triterpènes, polyphénols et tanins (162).

La mélisse présente, entre autres, des effets relaxants efficaces en cas d'anxiété, de nervosité, de dépression légère ou d'irritabilité. Le soulagement de la tension nerveuse légère et l'aide à l'endormissement font partie de son usage traditionnellement établi validé par l'EMA (179).

*Figure 20 : Melissa officinalis (162)*

Son mécanisme d'action semble venir d'une inhibition du catabolisme du GABA par certains composés phytochimiques de la plante (180). Néanmoins, la nature exacte de ce mécanisme est mal connue. Dans l'étude de Cases et al, l'administration d'un extrait standardisé de Melissa officinalis L. a ainsi montré une efficacité dans l'amélioration des symptômes d'anxiété et dans la réduction de l'insomnie. Ainsi, 85% des sujets de cette étude ont vu une rémission complète de leur insomnie après 15 jours de cure.

D'autres études (181,182) ont démontré une amélioration de la qualité de sommeil après traitement par la mélisse, que ce soit en usage court (7 jours) ou plus long (8 semaines).

La mélisse officinale est à utiliser avec prudence en cas de troubles thyroïdiens d'après des essais in vitro effectués sur des extraits aqueux qui ont montré une inhibition de la TSH. A l'usage, aucun effet thyroïdien n'a été décrit.
Aucun effet indésirable n'a été rapporté, en dehors des précautions à prendre en cas d'utilisation d'une teinture contenant de l'alcool. La manipulation de machines ou la conduite de véhicules peut être altérée par l'action sédative de la Mélisse. Enfin, la prise prolongée est déconseillée par risque d'action antigonadotrope (179).

Les interactions de la mélisse officinale avec les médicaments et substances agissant sur le SNC sont les mêmes que pour les plantes précédentes. La teneur en tanins de la plante peut diminuer l'absorption intestinale du fer. Elle ne doit donc pas être prise simultanément à une supplémentation en fer.
La posologie conseillée est de 1,5 à 4,5g de mélisse par tasse, 1 à 3 fois par jour. La quantité de poudre de mélisse sur la journée recommandée est la même (138,179).
On retrouve des extraits de mélisse dans diverses présentations : Omezelis®, Novanuit® etc…

***Pavot de Californie :***

Le pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) appartient à la famille des Papavéracées. La plante entière est utilisée et contient des alcaloïdes isoquinoléiques et des glucosides flavonoïques (162).

Elle était traditionnellement utilisée par les amérindiens pour ses propriétés analgésiques et sédatives. Un essai chez la souris a démontré les effets inducteurs de sommeil d'un extrait aqueux d'Escholzia californica. Aucune toxicité n'a par ailleurs été rapportée (183).

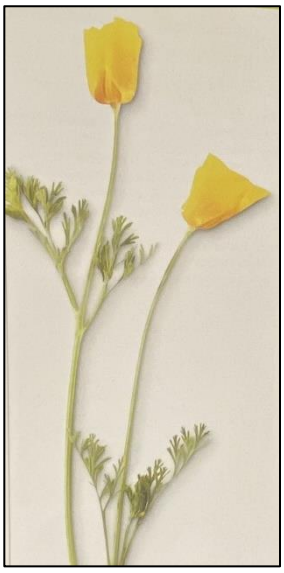


*Figure 21 : Eschscholzia californica (162)*

Le laboratoire PiLeJe a étudié l'effet de sa spécialité Phytostandard® contenant de l'eschscholzia et de la valériane. Au bout de 4 semaines, il a été observé une diminution du score d'insomnie, une augmentation de la durée de sommeil et une diminution des réveils nocturnes et du score d'anxiété (184). Les compléments ont été bien tolérés. Ces résultats sont à approfondir.

L'utilisation du pavot de Californie peut également se faire grâce à la prise de gélules à raison de 480 à 600mg par prise pour une dose journalière de 960 à 1500mg (138).

***Autres plantes utilisées :***

De nombreuses autre plantes sont utilisées dans le traitement de l'insomnie, avec peu d'effets indésirables et un intérêt en complément des autres plantes.

- Camomille allemande (*Matricaria chamomilla*) : présente des propriétés apaisantes et sédatives améliorant la qualité de sommeil (185)
- Lavande officinale (*Lavandula officinalis*) : utilisation des sommités fleuries en cas de troubles du sommeil associés à une digestion difficile et maux de tête. Utilisée en infusion 1 à 2g, 1 à 3 fois par jour (138)
- Aubépine (*Crataegus spp*) : action calmante en cas de palpitations cardiaques. 190 à 380mg par prise et maximum 570 à 1750mg par jour.
- Bigaradier ou orange amère (*Citrus aurantium var amara*) : les feuilles sont utilisées en tisane à raison de 20g/l, 250 à 500ml par jour

L'ensemble de ces plantes est contre-indiqué avant 12 ans, sauf le Pavot de Californie qui est contre-indiqué jusqu'à 18 ans. De même, elles sont toutes déconseillées chez la femme enceinte et allaitante.

***Perspective : place du cannabidiol***

Actuellement, les compléments alimentaires contenant du cannabidiol, ou CBD sont en plein essor. Il s'agit d'un des principaux phyto cannabinoïdes présents dans la plante *Cannabis sativa*. Au contraire du THC (tétrahydrocannabinol), le CBD est souvent présenté comme dépourvu d'effets psychotropes.

Sont autorisés à la vente en pharmacie les compléments alimentaires à base de CBD et autres denrées alimentaires (graines et fibres de chanvre, huiles et aliments pour animaux), ainsi que les produits cosmétiques à base de CBD (186).

*Figure 22 : Cannabis sativa (187)*

Le produit le plus vendu en pharmacie ou en magasin spécialisé, est l'huile de CBD. Bien qu'aucune allégation de santé ne lui soit reconnue, elle est parfois présentée comme idéale pour lutter contre l'anxiété et les troubles du sommeil (188). Une étude a été menée en 2021, pour connaitre les raisons de l'utilisation du CBD à faible dose par les usagers. La majorité des utilisateurs consommaient du CBD pour diminuer le stress, l'anxiété et les troubles du sommeil ainsi que d'autres symptômes auto-perçus, bien que les recherches sur le sujet soient rares (189).

Le CBD exerce une action agoniste sur les récepteurs $5HT_{1A}$ et les récepteurs D2 à la dopamine il est également modulateur de nombreux canaux. Il serait agoniste inverse des récepteurs CB1. D'où des implications potentielles dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Mais là encore, les preuves solides manquent.

De plus, le CBD n'est pas sans danger. Il serait un inhibiteur puissant des CYP 2B6, 2C19, et 3A4. Cela pourrait être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Il présente également des interactions pharmacocinétiques avec les antiépileptiques, les anticoagulants (warfarine), et les immunosuppresseurs. Il est contre-indiqué chez l'enfant et la femme enceinte.

Enfin, si son potentiel d'abus est considéré comme faible par la population générale, son pouvoir addictogène n'a pas été suffisamment évalué pour écarter tout risque (190).

De par cet engouement, plusieurs études se sont penchées sur le sujet. Ainsi, en 2022, des recherches ont été menées sur un complément alimentaire, par voie sublinguale, composé de 1,5mg de mélatonine associée à 2,5mg de CBD. Les résultats suggèrent un efficacité compétitive avec les hypnotiques tout en assurant des effets sur la douleur chronique et la relaxation neuromusculaire. Ainsi, cela procurerait une sensation de bien-être pendant le sommeil (191).

Une autre étude, datant de 2021, s'est penchée sur les effets du CBD sur l'architecture du sommeil. Elle conclue que les données concernant les effets du CBD sur le sommeil sont limitées par rapport à celles disponibles sur le THC (192). Cette étude rappelle que des recherches chez le rat ont montré une augmentation du temps de sommeil total avec diminution de la latence REM pour des faibles doses de CBD et une augmentation de la latence REM pour des fortes doses. Le manque d'études sur le CBD seul (et non associé au THC ou à un autre cannabinoïde), sur l'Homme ainsi que sur l'utilisation chronique du CBD est par ailleurs souligné.

Enfin, une revue systématique effectuée en 2019 sur de nombreux rapports de cas a conclu que le CBD peut être bénéfique pour les troubles de l'anxiété mais que les résultats sur le sommeil sont mitigés. En effet, après une amélioration chez 66,7% des patients le premier mois, les scores de sommeil ont fluctués dans le temps. Là encore d'autre études contrôlées sont requises.

Des effets indésirables tels que de la fatigue, une sédation légère, des yeux secs ou une désinhibition ont été rapportés dans cette étude. Ils sont néanmoins restés peu fréquents (193).

En conclusion, le CBD peut présenter un potentiel certain dans la prise en charge des troubles du sommeil, en particulier s'ils sont liés à l'anxiété. Cependant, dans l'état actuel des connaissance, il ne peut être conseillé en tant qu'alternative sûre, les informations étant encore trop imprécises et les risques d'interactions et d'abus ne pouvant être négligés.

### d. ***Aromathérapie***

Outre la phytothérapie, les huiles essentielles sont également une alternative intéressante dans les troubles du sommeil. L'aromathérapie a en effet démontré son intérêt à travers différentes études (194,195)

Néanmoins, il y a des précautions à prendre lorsque l'on utilise des huiles essentielles. En effet, les huiles essentielles ne s'utilisent pas chez la femme enceinte ou allaitante, ni chez l'enfant de moins de 7 ans. Elles sont contre-indiquées en cas d'allergie à un des composants, d'asthme ou d'épilepsie. Il ne faut pas les utiliser en continu, et elles sont rarement utilisées pures. En cas de diffusion, il ne faut pas les diffuser en continu, ni en présence d'enfants.

***Lavande officinale (Lavandula augustifolia, Lavande fine ou Lavande vraie) :***

L'huile essentielle de lavande officinale possède comme molécules principales l'acétate de linalyle et le linalol.

Elle est utilisée traditionnellement dans de nombreux domaines. Dans les troubles du sommeil, son intérêt réside dans ses propriétés sédatives, anxiolytiques et relaxantes (196).

*Figure 23 : Lavandula augustifolia (197)*

Son mécanisme d'action supposé serait un effet modulateur sur les récepteurs au NMDA, ainsi que sur le transporteur de la sérotonine SERT (198). Elle n'exercerait pas d'action sur le système GABAergique ou les récepteurs aux benzodiazépines (199). Elle est globalement bien tolérée et ne possède pas de toxicité, même utilisée pure (200).

Il a été démontré en 2017, dans une étude de Karadag et al, que l'huile essentielle de lavande avait amélioré la qualité de sommeil et réduit l'anxiété chez les patients atteints de maladie coronarienne (201)

Elle peut être utilisée seule ou en mélange pour une diffusion par nébulisation. A nébuliser pendant 1h avant le coucher (arrêt de la diffusion 15min avant) (200).
Elle peut également être inhalée directement au flacon au moment du coucher ou sur un mouchoir.

Pour aider à la relaxation, améliorer la qualité de sommeil, voire apaiser le syndrôme des jambes sans repos, elle peut être appliquée en massage des pieds. Cela a été démontré dans une étude de 2021 par Oshvandi et al (202).
Une utilisation sous forme de gélules d'huile essentielle de lavande (Silexan®) a montré des effets positifs sur l'anxiété avec semble-t-il des effets comparables à la paroxétine 20mg à des doses de 80mg et même des effets supérieurs à celle-ci à des doses de 160mg (203). Cependant, elle a provoqué des effets indésirables digestifs de type nausées et diarrhées ainsi que des éructations et une haleine odorante.

***Lavandin super (Lavandula hybrida ou Lavandula x intermedia) :***

Comme la Lavande vraie, elle est composée de linalol et d'acétate de linalyle mais à la différence qu'elle contient également du camphre.
Dans les troubles du sommeil, elle favorise un sommeil réparateur et diminue les réveils nocturnes. Elle est sédative et relaxante (196,200).

*Figure 24 : Lavandula hybrida (204)*

Les composés étant proches de ceux de la Lavande vraie, il est a supposer que le mécanisme d'action s'en rapproche également mais il y a peu d'études à ce sujet concernant le Lavandin (205).

D'après Ayik et al, utilisée en massage, l'huile de Lavandin Super a démontré une augmentation de la qualité de sommeil et une diminution de l'anxiété en post-opératoire chez les patient ayant subi une chirurgie colorectal (206). L'inhalation d'un mélange contenant de l'huile de Lavandin super a montré un intérêt versus placebo dans l'amélioration de la qualité de sommeil (207).

Son utilisation est idéale seule ou mélangée en diffusion, ou encore en application diluée (5 à 30%) dans une huile végétale et appliquée sur la poitrine ou les poignets.

***Petit grain bigaradier (Citrus aurantium l. var amara, Oranger amer) :***

On retrouve à nouveau les mêmes composés : linalol et acétate de linalyle. Le petit grain bigaradier présente des propriétés sédatives, tranquillisantes et anxiolytiques. Par son action calmante sur le SNC, elle va favoriser un sommeil réparateur et naturel (196,200).

Son action semble liée au système sérotoninergique $5HT_{1A}$ (208).

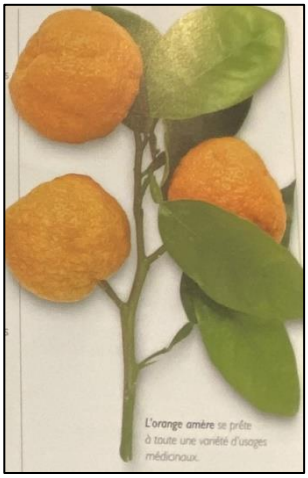



*Figure 25 : Citrus aurantium l. var amara (162)*

Elle s'utilise par voie orale, voie cutanée ou en diffusion seule ou mélangée. Les études sont cependant rares ou anciennes. En 2002, ses effets anxiolytiques et sédatifs ont été démontrés chez la souris (209). Une autre étude, menée en 2019, a démontré l'intérêt de l'inhalation d'huile essentielle de Citrus aurantium dans l'amélioration de la qualité de sommeil chez les femmes ménopausées (210).

***L'Orange douce (Citrus sinensis) :***

Cette huile essentielle contient du limonène, des alcools, des aldéhydes et des furanocoumarines. Ses actions calmantes et inductrices de sommeil sont intéressantes dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Son mécanisme d'action est mal connu.

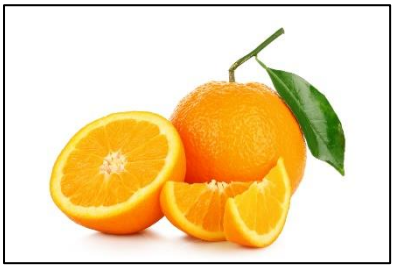


*Figure 26 : Citrus sinensis (211)*

Elle s'utilise par voie orale ou en diffusion, seule ou mélangée. Elle est contre-indiquée par voie cutanée car elle est irritante et photo sensibilisante (200).

***La Mandarine (Citrus reticulata blanco) :***

Ses composés principaux sont le limonène, le linalol et les furanocoumarines. Elle favorise le sommeil naturel et réparateur, lutte contre l'irritation et l'angoisse. Elle est calmante et relaxante (196,200).

*Figure 27 : Citrus reticulata blanco (212)*

Une étude de 2020 a démontré une action sur le SNC. L'EEG était similaire globalement à celui induit par la prise de Diazépam. Cependant, l'huile essentielle de Mandarine a montré une réduction de la latence de sommeil paradoxal à l'EEG ainsi qu'une augmentation du nombre de périodes de sommeil paradoxal et du temps total de sommeil (213)

Comme l'Orange douce, elle est contre-indiquée par voie cutanée de par son effet photosensibilisant et parce qu'elle peut provoquer une irritation cutanée.

Elle s'utilise donc soit par voie orale ou par diffusion. Elle peut être utilisée sur un mouchoir, posé près de l'oreiller, pour aider au sommeil.

***La Camomille romaine (Chamaemelum nobile ou Anthemis nobilis) :***

Cette huile essentielle est composée d'esters aliphatiques, de cétones terpéniques et d'alcools terpéniques. Elle possède énormément d'indications mais pour les troubles du sommeil, elle exerce une action sur les troubles nerveux et apaise le SNC (sédatif doux, soigne l'irritabilité et l'insomnie).
Elle est le plus souvent utilisée en application cutanée pure ou diluée.

*Figure 28 : Chamaemelum nobile (214)*

***La Litsée citronnée (Litsea citrata ou Litsea cubeba) :***

L'huile de Litsée citronnée contient des aldéhydes terpénique (géranial et néral) ainsi que des monoterpènes et alcool terpéniques. Elle possède des propriété antidépressives, antistress, et favorise le sommeil.
Soin utilisation cutanée est contre-indiquée en cas de peau sensible ou alors uniquement fortement diluée dans une huile végétale. Elle est préférentiellement utilisée par voie orale ou olfactive.

*Figure 29 : Litsea cubeba (215)*

***Quelques exemples d'utilisations des huiles essentielles :***

Le composé d'huiles essentielles Anshen est utilisé en médecine asiatique pour lutter contre les troubles du sommeil. C'est un mélange d'huiles essentielles de bois de santal, aloès, rose, lavande, encens, néroli et orange douce (216). Il est à noter que l'huile de néroli est produite à partir de la fleur de petit grain bigaradier et lutte contre la dépression et la nervosité (200). L'action du composé Anshen par voie inhalée comme sédatif et tranquillisant a été démontrée dans une étude de 2019 par Zhong et al mais son mécanisme reste encore à élucider (217).

Exemple de mélange pour diffusion proposé par Phytosun Aroms® (218) :

- HE d'Orange douce
- HE de Mandarine
- HE de Litsée
- HE d'Eucalyptus radiata
- HE de Cèdre de l'Atlas
- Cèdre de Virginie

En application cutanée, il est possible de mélanger 40 gouttes de Petit Grain Bigaradier avec 40 gouttes d'huile essentielle d'ylang-Ylang dans un flacon de 30ml puis de diluer avec de l'huile d'Argan. Le mélange est à appliquer 2 à 3 fois par jour sur la poitrine pour un effet relaxant (196).

Enfin, par voie orale, les huiles essentielles sont utilisables sur des comprimés neutres ou de la mie de pain, voire un sucre. On les retrouve également dans la composition de nombreux compléments alimentaires commercialisés à l'officine : Novanuit Triple Action Phyto® (Lavande vraie et Bigaradier associées à la l'extrait de Valériane), Phytosun Aroms Stress Triple Action® (HE de Lavande, Petit Grain Bigaradier, Néroli associées à la Valériane, au magnésium et à la vitamine B6) ou encore Phytosun Aroms Sommeil Triple Action® (HE de Lavande associée à des extrait de Mélisse et de Lavande et à des vitamines du groupe B), etc…

### e. ***Homéopathie***

L'homéopathie est une alternative considérée comme sûre dans le cas de troubles mineurs du sommeil comme par exemple l'insomnie transitoire de l'adulte. Elle ne présente pas de toxicité, ni de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse.

Elle présente l'intérêt de souvent pouvoir être conseillée à la femme enceinte ou allaitante.

Plusieurs souches peuvent ainsi être utilisées (219):

***Coffea Cruda :***

La partie utilisée est la graine de café vert qui est composée de bases puriques (caféine, théophylline). Cette souche est indiquée dans les états d'insomnie avec hyperidéation, afflux d'idées ou par excès d'émotions. Peuvent être associés des tremblements, une agitation, une tachycardie aggravée par le bruit ou la lumière.

La posologie est de 7CH ou 9CH en une prise au coucher.

***Aconitum Napellus :***

Pour cette souche, la plante Aconit napel entière fraiche, en fin de floraison est utilisée. Elle est composée d'alcaloïdes diterpéniques (aconitine). Elle est indiquée dans les insomnies avec réveil entre minuit et une heure du matin avec angoisse. La posologie est de 15 à 30 CH le soir pendant 15 jours (ou 1 dose par semaine).

***Nux Vomica :***

Cette souche est obtenue à partir de la Graine sèche (noix vomique), composée d'alcaloïdes indolo-monoterpéniques (strychnine et brucine). Elle est indiquée en cas d'insomnie d'endormissement et de réveil vers 3h du matin associé à un surmenage. La posologie utilisée est alors de 15-30 CH au coucher pendant 2 mois.

***Ignatia Amara :***

La partie utilisée est ici la graine sèche (fève de Saint-Ignace) qui contient des alcaloïdes indolo-monoterpéniques comme la noix vomique.

Son indication est liée aux insomnies provoquées par l'anxiété, le trac, notamment quand cela s'accompagne de difficultés à avoir une respiration profonde. La posologie est d'une dose de 9Ch le premier jour puis 12CH le 2$^{ème}$ jour, 15CH le 3$^{ème}$ jour et 30CH le 4$^{ème}$ jour.

Il existe également des complexes et formules composées permettant de couvrir les nombreux symptômes et spécificités existantes :

***Passiflora composé® :***

A raison de 5 granules 1 à 3 fois par jour. Une étude a présenté Passiflora composé comme une alternative possible dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil (220) avec une amélioration significative chez les patients. D'autres études sont cependant nécessaires.

***L72 Lehning® :***

Ce médicament homéopathique est indiqué dans les difficultés d'endormissement, sommeil agité, réveils nocturnes ou précoces. Il existe en gouttes ou en comprimés orodispersibles (221,222). Les deux formes sont indiquées à partir de 30 mois. Les gouttes contiennent de l'alcool et sont donc contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante.

Adulte : 2cp à midi, 2 avant le diner et 2 au coucher pendant 15 jours ou 30 gouttes à midi, 60 gouttes avant le diner et au coucher.

Enfant : Jusque 12 ans, 1cp à midi, avant le diner et au coucher pendant 10 jours ou bien 10 gouttes au coucher sur 5 jours max. Jusqu'à 6 ans, il faut dissoudre les comprimés dans de l'eau pour éviter les fausses routes.

***Sédatif-PC Boiron® :***

Il est indiqué dans les états anxieux et émotifs ainsi que les troubles mineurs du sommeil. Il existe sous forme de comprimés sublinguaux ou de granules (223,224).

La posologie est de 5 granules, ou 2 comprimés, 3 fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 ans. Entre 1 an et 30 mois, un avis médical est nécessaire. Le traitement est de 15 jours maximum chez l'adulte et 10 jours maximum chez l'enfant de plus de 30 mois. Pour les enfant de moins de 6 ans, il faut dissoudre les comprimés dans l'eau avant l'administration. Une étude observationnelle a suggéré que le Sedatif-PC peut produire des améliorations même lors d'une utilisation courte (225).

### f. ***La luminothérapie (ou photothérapie) :***

La lumière joue un rôle essentiel dans la synchronisation entre le rythme circadien (horloge biologique) et le rythme nycthéméral (alternance jour nuit).
Cette action de synchronisation des rythmes s'appelle l'action chronobiotique de la lumière. Il dépend de trois critères : l'intensité lumineuse, le spectre lumineux, et le moment de l'exposition (9).

Concernant l'intensité lumineuse, plus la lumière est intense et plus l'exposition est longue, plus l'effet est important. Par exemple six heures d'exposition à 10 000 lux retardent l'horloge de trois heures alors que 12 minutes d'exposition à 10 000 lux, retardent l'horloge d'une heure (226).

L'horloge biologique est par ailleurs plus sensible à des longueurs d'onde courtes, situées aux alentours de 480 nm. Ainsi une lumière bleue monochrome de 50 lux peut être aussi efficace qu'une lumière blanche fluorescente de 500 lux d'après Leger et al. Ceci est dû à la sensibilité des cellules ganglionnaires à la mélanopsine de la rétine.

Enfin, l'exposition à la lumière le soir et en début de nuit, a pour effet de retarder l'horloge biologique. À l'inverse la lumière reçue en fin de nuit et le matin va avancer l'horloge. L'horloge biologique est moins sensible aux variations de lumière en fin d'après-midi (vers 17 heures). Au contraire, elle est beaucoup plus sensible un peu avant le coucher et peu après le lever.

La luminothérapie est donc particulièrement indiquée dans les troubles du rythme circadien veille-sommeil. Elle peut donc être utilisée en cas de syndrome de retard et d'avance de phase, en cas de travail posté de nuit, de jet lag et de rythmes différents de 24 heures.

Avant toute chose, on évaluera le chronotype du patient ainsi que son agenda du sommeil.

Dans le cas d'un syndrome de retard de phase, l'exposition sera plutôt faite le matin, au moment du lever souhaité, pendant 30 minutes à deux heures (une heure en moyenne). Ceci doit être associé à des règles d'hygiène telles que baisser la lumière à partir de 17 heures et éviter les écrans une heure avant le coucher.

À l'inverse pour un syndrome d'avance de phase, l'exposition sera plutôt faite en début de soirée (19 à 21 heures). On évitera également les fortes lumières le matin, les écrans réveils et l'exposition au soleil l'après-midi et en soirée.

Dans ces deux cas, la luminothérapie doit être utilisée pendant deux à trois semaines à une intensité comprise entre 2500 et 10 000 lux. Les lampes utilisées sont placées à 30 ou 40 cm des yeux du patient. Le spectre de lumière ne doit contenir ni ultraviolet ni infrarouge. Le patient ne doit pas fixer la lampe, il peut s'occuper en lisant ou travaillant, etc...
La photothérapie doit être pratiquée dans un environnement calme, aéré et normalement lumineux. On évitera de la réaliser dans une pièce obscure.

Contre-indications, interactions et effets indésirables

Ce traitement reposant sur l'exposition à la lumière, il est contre-indiqué en cas de rétinopathie sans avis ophtalmologique préalable. De manière générale elle est déconseillée aux patients présentant une pathologie oculaire évolutive.

Les effets indésirables classiques sont des céphalées, une fatigue oculaire, des nausées. De plus il faut bien évaluer l'effet chronobiotique de la photothérapie pour éviter une aggravation de la plainte d'insomnie par retard de phase si l'heure d'exposition est mal choisie.

En cas de bipolarité, il y a risque de changement d'humeur et de passage à un épisode maniaque.

En cas de traitement par des médicaments photosensibilisants, la photothérapie est déconseillée.

Pour rappel la lumière supprime la sécrétion de mélatonine. Ainsi en cas d'association avec la prise de mélatonine, il convient d'opposer l'heure d'exposition à celle de la prise de mélatonine.

En termes d’efficacité, les études présentent souvent des preuves plutôt faibles. Néanmoins, la luminothérapie semble efficace contre l’insomnie liée aux troubles du rythme circadien pour des intensités lumineuses élevées (227). Cependant, en cas de perturbation grave, notamment liée à une pathologie, elle ne présente pas de bénéfices évidents (228).

En revanche, une étude de 2022 a montré que la luminothérapie était un traitement de l’insomnie précoce chez les patients post AVC ayant subi un AVC léger à modéré. Elle s’est montrée efficace pour traiter la somnolence diurne, la fatigue, la dépression et pour améliorer la qualité de vie des patients (229).

En conclusion, la luminothérapie présente peu ou pas d’effets indésirables graves et peut être intéressante dans l’insomnie et notamment en cas de troubles de l’alternance veille – sommeil. Elle pourrait être conseillée en cas de troubles modérés à léger, ou bien, en cas de volonté du patient de ne pas prendre de médication orale. À ce niveau, elle peut potentiellement se combiner avec des thérapies cognitives et comportementales.

## III. Etude à l'officine et rôle du Pharmacien

Afin de mieux cerner les traitements utilisés par les patients souffrant de troubles du sommeil à l'officine, une enquête a été menée sur 5 mois à l'aide d'un questionnaire à compléter par les patients au comptoir (Annexe n°7)

**Quel âge avez-vous ?**

☐ 18-25 ans ☐ 45-65 ans

☐ 25-45 ans ☐ Plus de 65 ans

**Sexe :**

☐ Homme ☐ Femme ☐ Autre :

**Un traitement vous a-t-il été prescrit pour dormir ?**

☐ Oui

☐ Non

☐ Non, mais j'en ai déjà eu un

**Si oui, Quel traitement prenez-vous pour dormir ?**

☐ Zolpidem (Stilnox®) ☐ Loprazolam (Havlane®)

☐ Zopiclone (Imovane®) ☐ Clotiazepam (Veratran®)

☐ Hydroxyzine (Atarax®) ☐ Mirtazapine (Norset®)

☐ Alprazolam (Xanax®) ☐ Mianserine (Athymil®)

☐ Lorazépam (Témesta®) ☐ Alimémazine (Théralène®)

☐ Lormétazépam (Noctamide®) ☐ Mélatonine (Circadin®)

☐ Oxazepam (Seresta®) ☐ Autre : _____

☐ Estazolam (Nuctalon®)

**Pourquoi prenez-vous ce traitement ?**

☐ Difficultés d'endormissement

☐ Réveils nocturnes

☐ Sommeil non réparateur

☐ Autre

**Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?**

☐ Moins d'un mois

☐ Entre 1 et 6 mois

☐ Plus de 6 mois

☐ Plusieurs années

**A quelle fréquence ?**

☐ Tous les jours

☐ Un jour sur deux

☐ Autre :

**A quelle posologie ?**

_____

**Dormez-vous mieux ? Ce traitement vous semble-t-il efficace ?**

☐ Oui

☐ Non

☐ Un peu mais cela reste insuffisant

**Utilisiez-vous un autre traitement auparavant ?**

☐ Oui

☐ Non

**Si oui, quel était votre ancien traitement ?**

☐ Zolpidem (Stilnox®) ☐ Loprazolam (Havlane®)

☐ Zopiclone (Imovane®) ☐ Clotiazepam (Veratran®)

☐ Hydroxyzine (Atarax®) ☐ Mirtazapine (Norset®)

☐ Alprazolam (Xanax®) ☐ Mianserine (Athymil®)

☐ Lorazépam (Témesta®) ☐ Alimémazine (Théralène®)

☐ Lormétazépam (Noctamide®) ☐ Mélatonine (Circadin®)

☐ Oxazepam (Seresta®) ☐ Autre : _____

☐ Estazolam (Nuctalon®)

**Pourquoi avoir changé de traitement ?**

_____

**Avez-vous déjà essayé une alternative aux médicaments prescrits pour mieux dormir ?**

☐ Oui

☐ Non

**Si oui, quelles sont les alternatives que vous avez essayé ?**

☐ Médicaments conseils ☐ Compléments à base de plantes et de mélatonine

☐ Compléments alimentaires à base de plantes ☐ Autres compléments alimentaires

☐ Compléments alimentaires à base de mélatonine ☐ Homéopathie

☐ Autre :

**Précisez les plantes, compléments ou homéopathies utilisées :**

_____

**Pourquoi prenez-vous ce traitement ?**

☐ Difficultés d'endormissement

☐ Réveils nocturnes

☐ Sommeil non réparateur

☐ Autre

**Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?**

☐ Moins d'un mois

☐ Entre 1 et 6 mois

☐ Plus de 6 mois

☐ Plusieurs années

**A quelle fréquence ?**

☐ Tous les jours

☐ Un jour sur deux

☐ Autre :

**Dormez-vous mieux ? Ce traitement vous semble-t-il efficace ?**

☐ Oui

☐ Non

☐ Un peu mais cela reste insuffisant

**Qui vous a conseillé ces autres solutions ?**

☐ Pharmacien

☐ Médecin

☐ Autre :

**Quelles sont vos habitudes de coucher ?**

☐ Se coucher tôt ☐ Café ou soda le soir

☐ Se coucher tard ☐ Sport en fin de journée

☐ Se coucher à heure fixe ☐ Manger léger

☐ Regarder la TV ☐ Prendre une douche avant le coucher

☐ Lire ☐ Dormir la fenêtre ouverte

☐ Jouer (téléphone, tablette…) ☐ Dormir avec de la musique, un audiobook

☐ Manger 2h avant le coucher ☐ Aimer avoir bien chaud

☐ Coucher immédiatement après le repas

**Quels sont les bons conseils/habitudes pour un meilleur sommeil, selon vous ?**

☐ Manger 2h avant le coucher ☐ Se coucher tôt

☐ Manger beaucoup ☐ Se coucher tard

☐ Manger léger ☐ Se coucher à heure fixe

☐ Arrêter le sport 4/5h avant le coucher ☐ Dormir dans le noir complet, dans un environnement calme et sans bruit

☐ Prendre une douche chaude ☐ Ne pas surchauffer la pièce

☐ Prendre une douche plutôt fraiche ☐ Etre bien au chaud

☐ N'utiliser le lit que pour dormir ☐ Arrêter les excitants (café/soda…) après 14h

☐ Eviter les écrans

☐ Lire

*Figure 30 : Questionnaire à destination des patients*

## 1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été interrogés tous les patients se présentant au comptoir avec une ordonnance comportant un hypnotique, un autre traitement de l'insomnie ou faisant la demande spontanée d'un conseil concernant l'insomnie.

Ont été exclus les patients qui ont refusé de répondre à l'étude, les patients présentant trop de comorbidités psychiatriques ou des traitements lourds (incapables de répondre au questionnaire ou présentant des insomnies iatrogènes provoquées par des traitement). De même, les patients d'EHPAD rattachés à la pharmacie n'ont pas pu être interrogés (pour des questions de logistique et de communication).

Ce questionnaire visait à déterminer dans un premier temps l'âge et le sexe des patients concernés afin de fournir quelques repères démographiques. Il a également permis de différencier les patients présentant une prescription, des demandes spontanées de conseils au comptoir.

Ensuite, des questions ont permis d'identifier plus précisément les traitements en cours et les raisons sous-jacentes à ces traitements. La durée, fréquence et posologie ont aussi été investiguées, ainsi que le ressenti des patients sur leur efficacité.
Il a de plus été demandé aux patients si le traitement actuel remplaçait un ancien traitement et les raisons de ce changement.

Ensuite, ont été investiguées les demandes sans ordonnance pour savoir quelles alternatives non médicamenteuses étaient les plus utilisées, pour quelle raison et depuis combien de temps. Le ressenti quant à l'efficacité de ces traitements a également été recherché ainsi que l'origine du conseil (médecin, pharmacien etc…)

Enfin, une dernière partie a évalué l'hygiène du sommeil des patients et leurs connaissances initiales vis-à-vis de cette hygiène du sommeil puis un rapide rappel de ces règles leur était remis.

## 2) Résultats

Parmi la population interrogée, la majorité des patients avaient plus de 65 ans (61.1%), suivis ensuite par les 45-65 ans (25%). Parmi eux, la majorité étaient des femmes, ce qui rejoint les statistiques nationales (1)

Les prescriptions représentent également la majorité avec 58,3% contre 30,6% sans prescription et n'ayant jamais eu de traitement auparavant, et 11,1% ayant déjà eu un traitement auparavant.

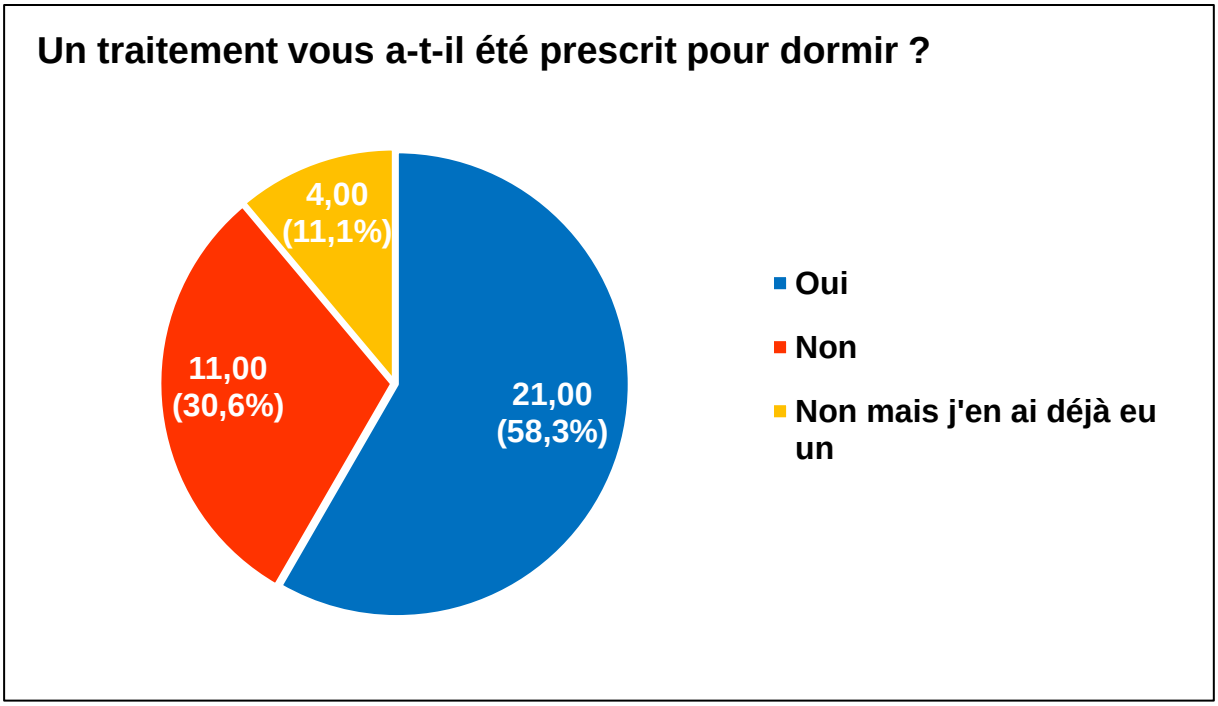



*Figure 31 : Pourcentage de patients interrogés ayant un traitement contre les troubles du sommeil*

Parmi les 21 patients possédant une ordonnance, 23,8% (5 patients) avaient encore une prescription de zolpidem et globalement la majorité des patients était traitée par des benzodiazépines ou apparentés (17 patients sur 21). Un des patient prenait deux benzodiazépines ou apparentés (alprazolam et zopiclone), ce qui n'est pas conforme aux recommandations.

Concernant les motifs de prescription, la principale raison était les difficultés d'endormissement seules (81%), souvent corrélées à une angoisse/cogitation. 9,5% étaient traités seulement pour des réveils nocturnes.

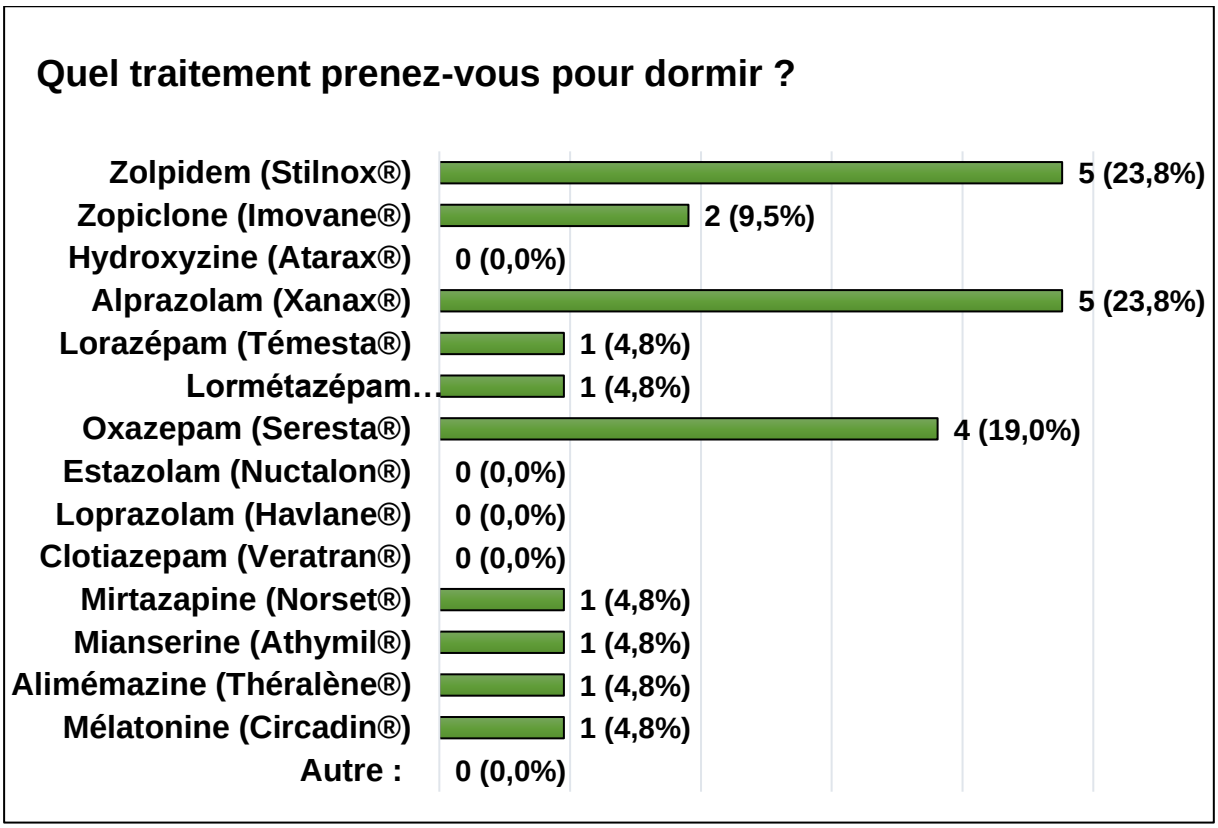



*Figure 32 : Molécules utilisées par les patients interrogés*

La plupart des patients respectaient les posologies conformes aux recommandations, cependant, une majorité dépassait largement la durée de traitement préconisée. Beaucoup prenaient ces traitement depuis plus de 6 mois voire des années. De plus, la prise était quasi-systématiquement quotidienne.

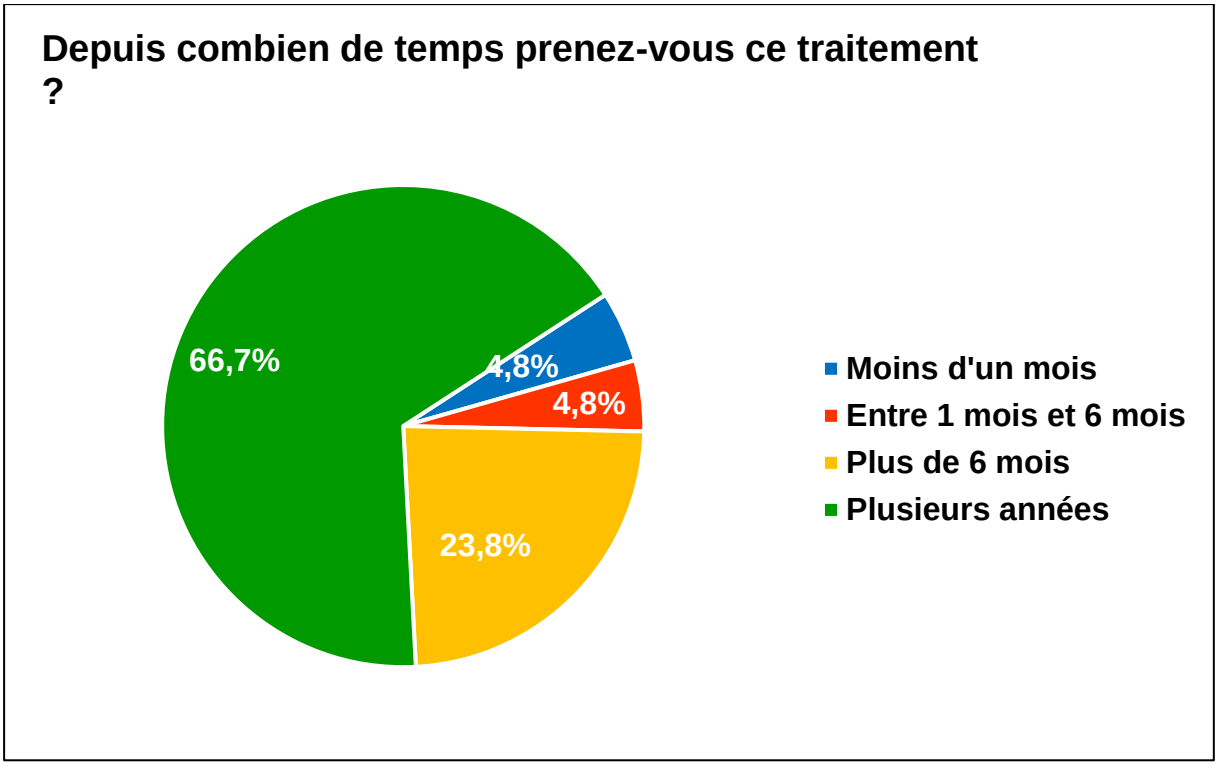



*Figure 33 : Durées de traitement chez les patients interrogés*

Enfin, concernant l'efficacité des traitements, plus de 60% n'ont constaté qu'une efficacité limitée voire pas d'efficacité.

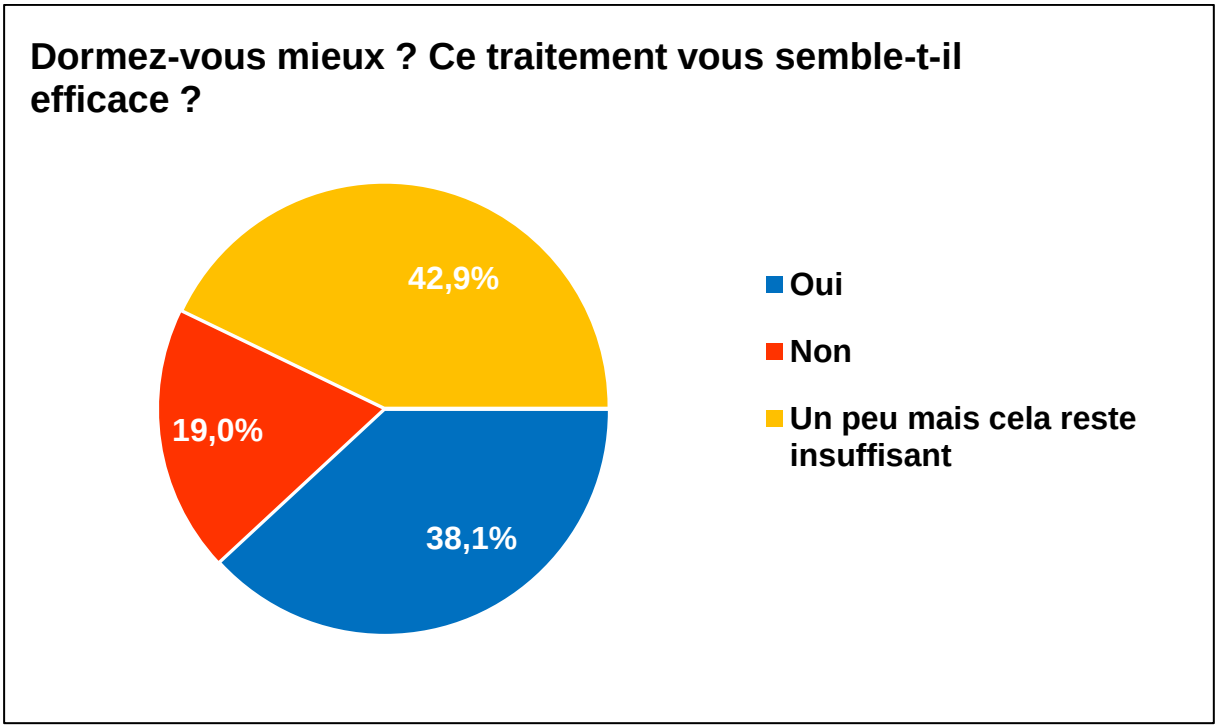



*Figure 34 : Evaluation de l'efficacité de leur traitement par les patients interrogés*

Il est intéressant de noter que les 5 patients sous zolpidem actuellement n'en ont jamais changé depuis le début. En revanche, sur les 36 patients interrogés, 16 avaient un autre traitement auparavant.

Parmi ces 16 patients, 7 avaient du zolpidem et en ont changé pour un autre traitement. Ils représentent la majorité des changements de traitement.
Les raisons des changements sont également intéressantes. En effet, tous traitements confondus, 8 patients ont arrêté car le traitement leur semblait inefficace, 5 ont dû changer à cause des effets indésirables et 2 par peur de la dépendance. Un seul arrêt a été décidé par volonté d'arrêter tout traitement et 1 arrêt est lié au déremboursement.

Parmi les 36 patients interrogés, 61.1% ont déjà essayé des méthodes alternatives aux médicaments prescrits. Pour la plupart, il s'agissait de compléments à base de plantes et de mélatonine, venaient ensuite les compléments à base de plantes, à égalité avec les médicaments conseils (surtout la doxylamine). Enfin, les compléments à base de mélatonine seule sont moins utilisés. Un patient a évoqué utiliser de façon détournée du sirop d'oxomémazine afin de trouver le sommeil (effet antiH1) et un patient a plutôt misé sur son hygiène de vie en faisant du sport associé à la prise de tisanes.

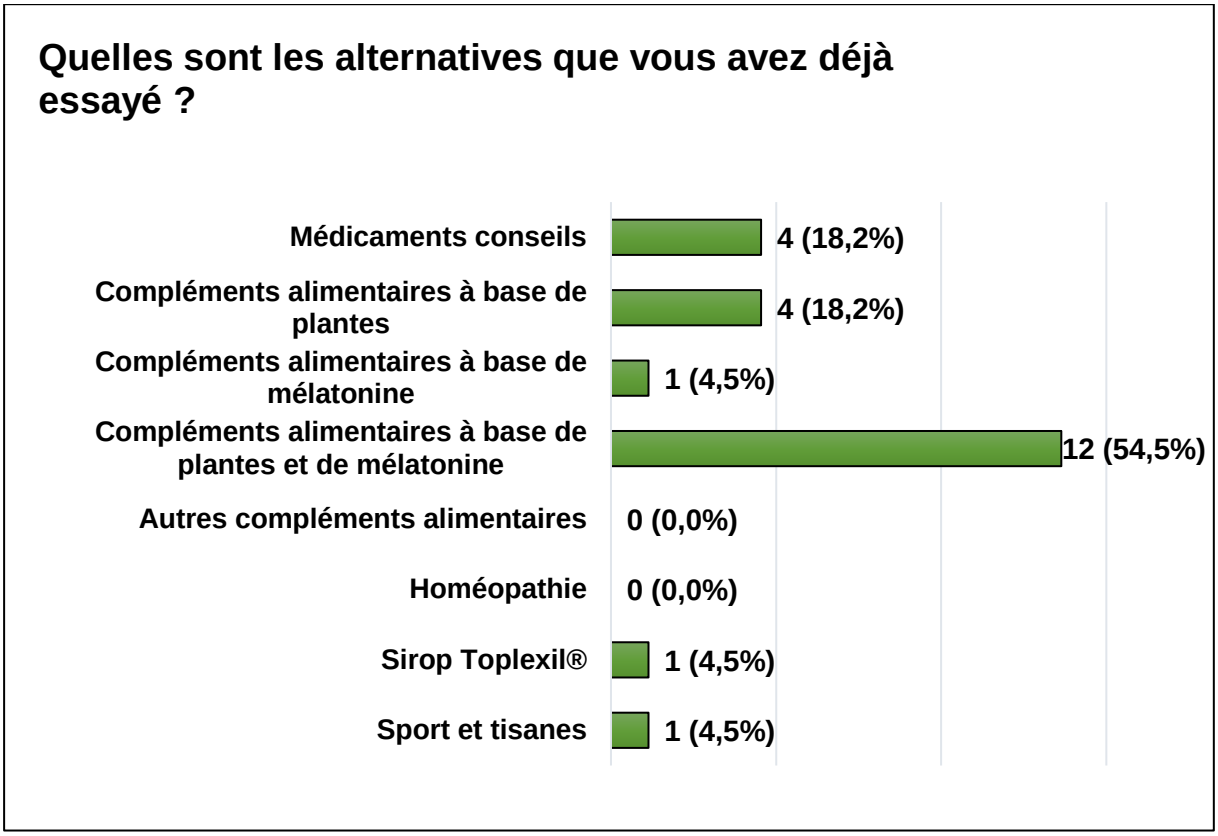



*Figure 35 : Types d'alternatives essayées par les patients interrogés*

Parmi les réponses sur les compléments utilisés, les marques et compositions sont diverses. Il est cependant intéressant de noter que les patients ont classé l'Euphytose® comme un complément alimentaire à base de plantes et non comme un médicament conseil. Une confusion existe donc entre médicaments à base de plante et compléments alimentaires.

Comme pour les traitements médicamenteux prescrits, la majorité des patients prenaient ces alternatives pour des problèmes d'endormissement.

En revanche, par rapport aux médicaments prescrits, sur les 22 patients ayant répondus, 13 ont déclaré une amélioration de leur sommeil soit 59,1%.

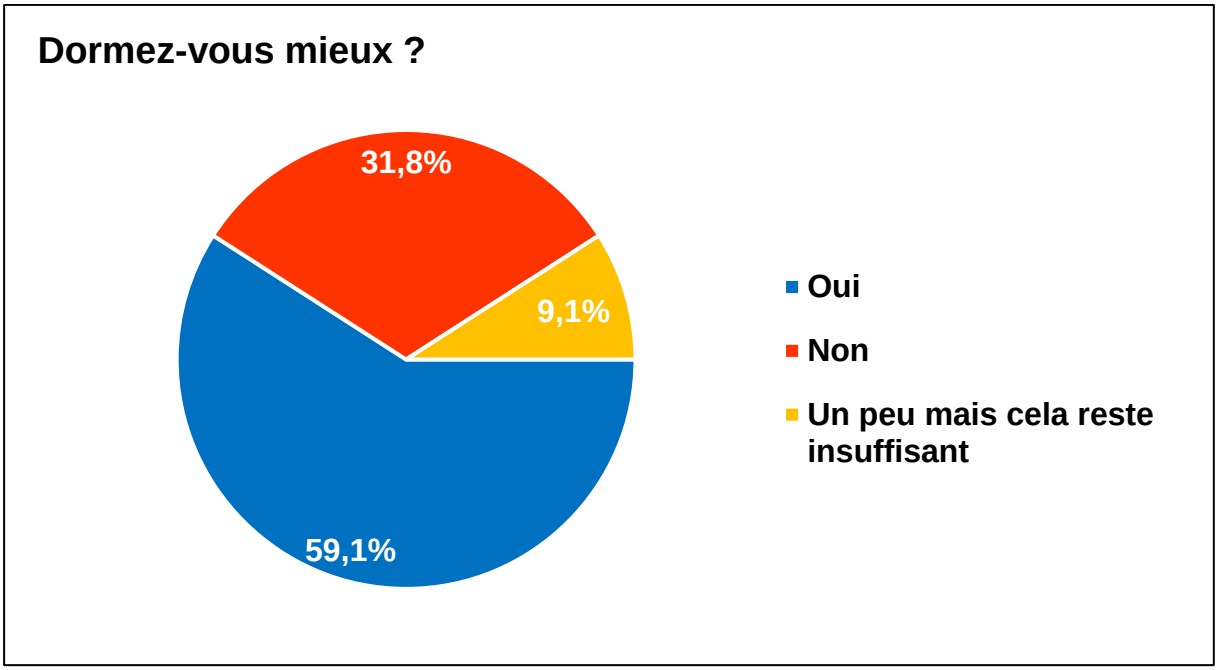



*Figure 36 : Efficacité des alternatives selon les patients interrogés*

Enfin, la majorité des patients ont suivi les conseils de leur pharmacien pour s'orienter face aux alternatives possibles. Environ 27% ont été conseillés par leur médecin et le restant par leur entourage ou ont pratiqué l'automédication.

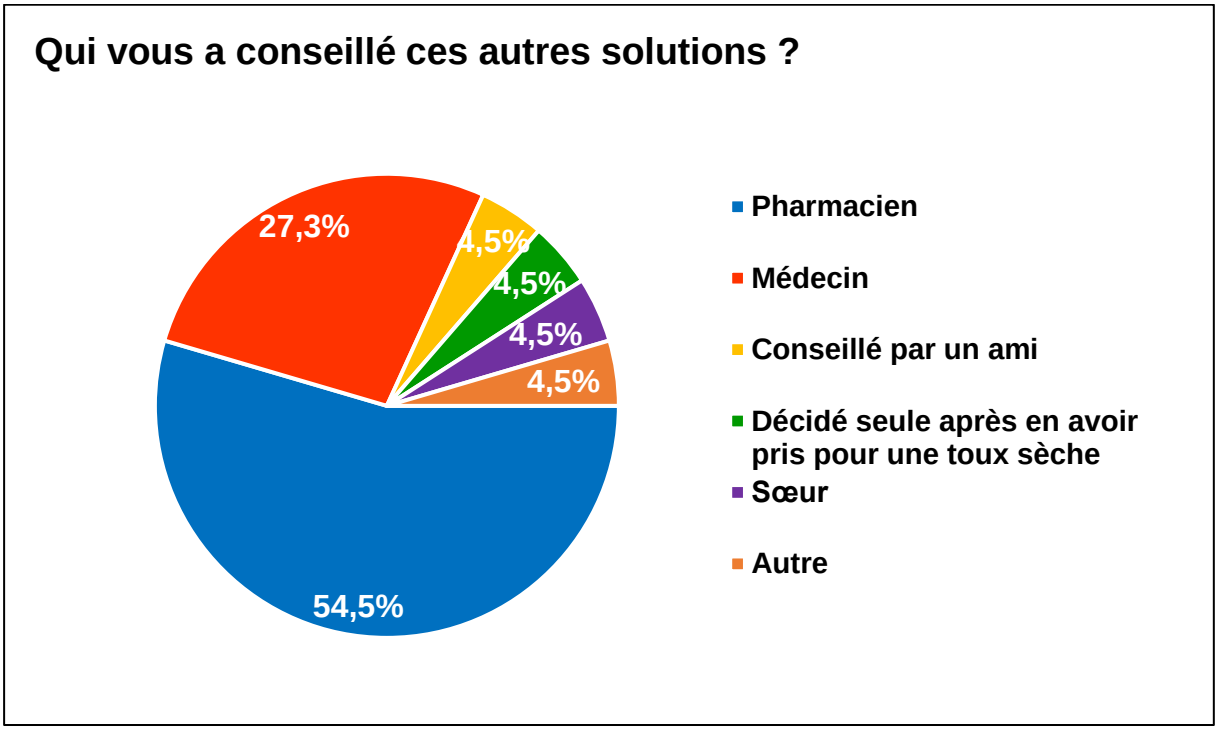



*Figure 37 : Origine du conseil apporté selon les patients interrogés*

Concernant l'hygiène du sommeil, on peut constater que globalement, les patients appliquent par eux-mêmes les bons réflexes et les connaissent plutôt bien. Néanmoins, la majorité continue d'utiliser la télévision avant le coucher, voire la nuit en cas de difficultés à dormir (72%), et cela bien qu'ils sachent qu'il faut éviter les écrans. L'intérêt du sport n'a été que rarement évoqué mais peut-être est-ce lié à l'âge majoritairement élevé des patients interrogés.

### 3) Discussion et limites

Les patients souffrant d'insomnie sont pour la plupart des femmes et sont âgés de plus de 45 ans. La plainte de sommeil concerne principalement les difficultés d'endormissement.

Globalement, on constate grâce à cette étude, que malgré les recommandations en la matière, les benzodiazépines et apparentées restent les plus prescrites dans la prise en charge des troubles du sommeil. Et l'on constate également que le traitement est très peu réévalué. Il est poursuivi sans remise en question, même lorsque le patient constate son inefficacité. Néanmoins, une majorité des patients a malgré tout essayé les méthodes alternatives, témoignant d'une volonté d'arrêter ou de diminuer les traitements « classiques ».

C'est ici que peut intervenir le pharmacien, avec en premier lieu son expertise en matière de médicaments. Son rôle est d'expliquer son traitement au patient et de veiller à sa sécurisation. Cela doit s'appliquer que ce soit pour la prescription d'un traitement par le médecin ou suite à une demande spontanée.

Sa mission est donc de porter une attention particulière aux antécédents du patient, aux interactions médicamenteuses et aux contre-indications. Il apporte une explication des effets indésirables possibles et la façon de les éviter doit être délivrée au patient. Le pharmacien renseigne le patient sur la posologie et doit bien réinsister sur la durée de traitement optimale. Il doit rappeler la nécessité de réévaluer le traitement au-delà de 4 semaines, ou en cas de non amélioration des troubles.
Il assure également la pharmacovigilance et la nutrivigilance. Il enregistre les déclarations pour les patients qui rapportent des effets indésirables. Cela participe à la sécurisation de la délivrance.

Que cela soit pour les médicaments ou les alternatives, la suite de l'étude a montré que la prise est quotidienne pour la plupart des patients. Cela semble révéler une sorte de dépendance liée à l'angoisse de ne pas dormir sans son comprimé quotidien (même concernant les compléments dits « sans accoutumance »).

Les alternatives non médicamenteuses semblent avoir fait leurs preuves au vu des bons résultats rapportés dans l'amélioration de la qualité de sommeil chez les patients.

Les règles d'hygiène du sommeil étaient globalement bien connues mais il semble intéressant de réinsister sur l'intérêt d'éviter les écrans et également sur l'importance de n'utiliser le lit que pour dormir (il faut sortir du lit si l'on ne dort pas).

Enfin, le pharmacien apparait comme l'interlocuteur privilégié des patients souffrant de troubles du sommeil, devant le médecin. Il a donc un rôle prépondérant à jouer dans cette prise en charge. C'est ainsi qu'il peut exercer son deuxième rôle : l'écoute et le conseil. La plainte de mauvais sommeil peut être diverse et une bonne écoute des besoins d'un patient permet une meilleure orientation vers une solution adaptée.

Le conseil doit être adapté à la situation, que cela soit pour un décalage horaire, une insomnie transitoire, une insomnie liée au stress, un retard de phase etc… Il doit aussi tenir compte de la volonté du patient (éviter les médicaments, préférence pour les plantes, envie de méthodes douces etc…). Le pharmacien a ainsi un rôle d'écoute active et d'échange avec le patient, sans jugement.

La prise en charge des troubles du sommeil reposant également sur des approches comportementales, il convient de les expliquer aux patients, notamment en rappelant les règles hygiéno-diététiques et les astuces en lien avec son traitement. Le pharmacien peut aussi remettre un agenda de sommeil pour que le patient évalue son besoin de sommeil.
Il peut aider le patient à déconstruire ses idées reçues sur le sommeil ou ses traitements et doit rappeler au patient qu'il ne suffit pas de se reposer sur un traitement oral pour mieux dormir.

Enfin, le pharmacien a pour fonction de réorienter le patient. En effet, si au cours de l'échange avec celui-ci, il est révélé que la nature de l'insomnie est trop complexe ou que la solution ne peut être apportée par la thérapeutique actuellement utilisée, il convient de réorienter le patient vers son médecin.

La relation et la coordination pharmacien-médecin-patient doivent être exploitées au maximum dans l'intérêt du patient.

Le pharmacien peut aussi proposer au patient de l'orienter vers d'autres professionnels (sophrologues, masseurs-kinésithérapeutes, médecins spécialistes du sommeil, psychologues etc…), un centre du sommeil, ou lui transmettre des sources d'informations validées scientifiquement pour lui permettre de faire un choix éclairé.

Exemples de liens ou d'informations utiles pour le patient :

- L'institut national du sommeil et de la vigilance : https://institut-sommeil-vigilance.org/
- https://www.therasomnia.com/ → Thérapie Cognitive et Comportementale en ligne
- Le réseau Morphée → permet l'information du patient sur son trouble du sommeil et contient de nombreux agendas de sommeil ou autres échelles de mesure. Organise aussi des ateliers de TCCI.
- Possibilité de lui remettre des flyers d'informations

Limites

Cette étude comporte des biais, notamment car les patients n'ont parfois pas répondu à toutes les questions posées ou ne l'ont pas fait sérieusement. De plus, il serait nécessaire d'étudier ce sujet sur un échantillon plus important pour augmenter la solidité des résultats.

# Conclusion

En conclusion, le sommeil et ses pathologies restent des enjeux majeurs de santé publique. Sa physiologie et ses mécanismes sont complexes et en découlent une multitude de traitements potentiels.

Parmi eux, le Zolpidem conserve une place importante malgré les modifications de ses conditions de prescription. Bien qu'il présente des inconvénients certains, notamment dans la prise en charge des patients âgés, force est de reconnaître qu'il reste un traitement efficace à court terme dans l'insomnie. Néanmoins, son utilisation à long terme est malheureusement banalisée.

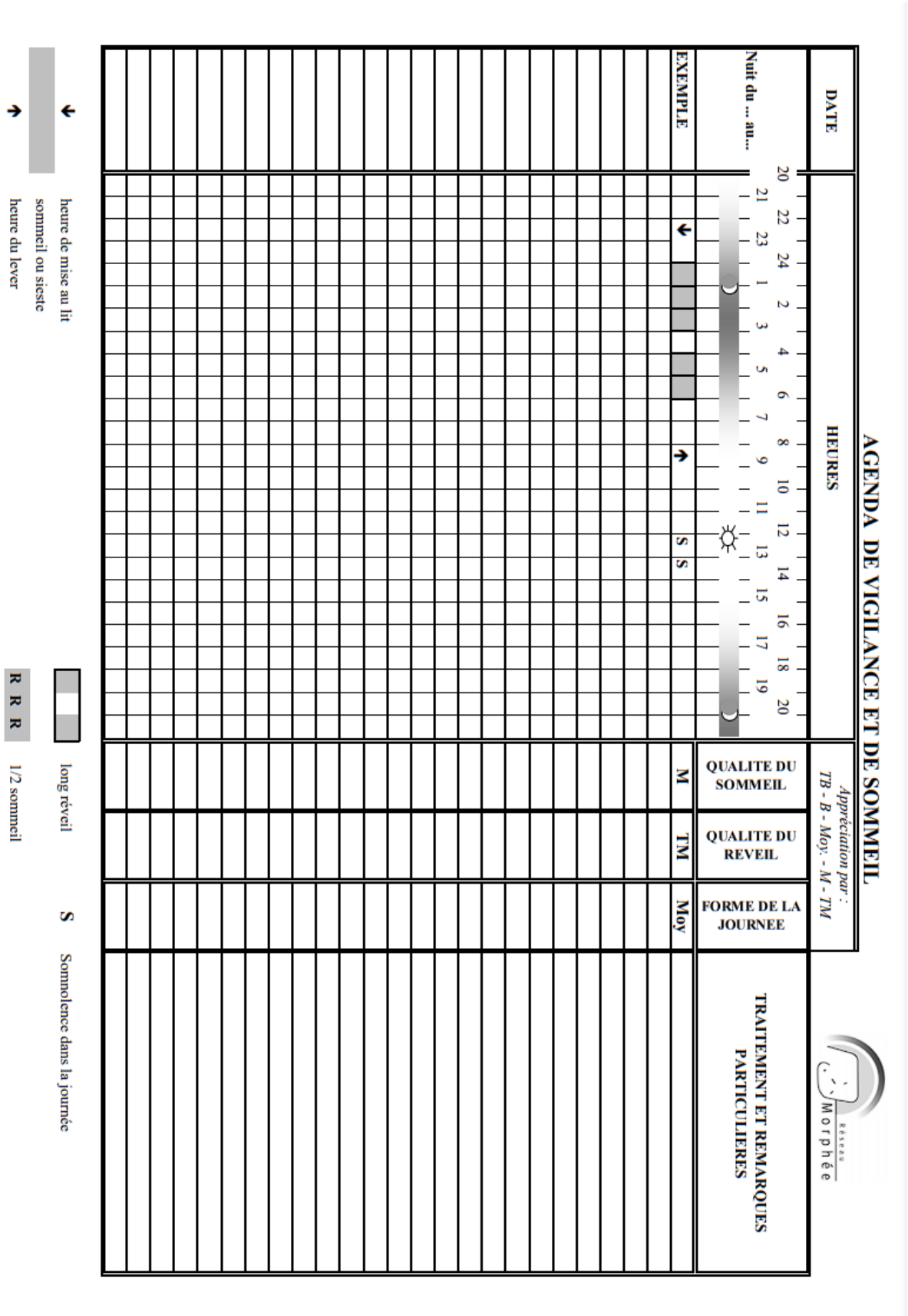
Les alternatives médicamenteuses existantes, de par leurs mécanismes d'action, présentent bien souvent les mêmes inconvénients, tels que des interactions nombreuses ou des effets indésirables (somnolence diurne, vertiges, troubles de la mémoire etc.…).
Face à la diversité des alternatives, le pharmacien a un rôle crucial dans la sécurisation de la délivrance au patient ainsi que dans sa prise en charge globale en apportant un conseil adapté et en assurant la pharmacovigilance.

Par ailleurs, il existe également de nombreuses alternatives non médicamenteuses sur lesquelles le pharmacien peut s'appuyer pour conseiller son patient. Les thérapies cognitives et comportementales y ont une place très importante mais sont encore peu développées en France comparativement aux approches pharmacologiques. Les approches par les plantes et la mélatonine ont aujourd'hui un intérêt majeur auprès du public. Néanmoins elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables et d'inconvénients, que le pharmacien doit prendre en compte au comptoir lors des demandes spontanées.

L'étude au sein de l'officine a par ailleurs montré que les habitudes de prescription ainsi que les comportements des patients vis-à-vis du sommeil nécessitent encore d'être améliorés. Le pharmacien joue pour cela un rôle majeur puisqu'il est l'interlocuteur premier pour de nombreux patients. Il peut aussi s'appuyer sur d'autres professionnels de santé afin d'assurer une prise en charge globale des troubles du sommeil pour le patient se présentant à l'officine.

# Annexes

*Annexe n°1 : Agenda du Sommeil* (230)



Réseau de santé consacré à la prise en charge des troubles chroniques du sommeil

# COMMENT REMPLIR L'AGENDA DU SOMMEIL

L'agenda se remplit à deux moments de la journée :

- ✓ le matin au réveil pour décrire le déroulement de la nuit
- ✓ le soir pour reporter ce qui s'est passé dans la journée.

- **Le matin** : inscrivez la date (*nuit du 5 au 6 juin par exemple*).
  - Notez le moment où vous vous êtes mis au lit par une flèche vers le bas. (*même si c'était pour lire ou pour regarder la télévision*)
  - Mettez une flèche vers le haut pour indiquer votre horaire définitif de lever, ou pour préciser un lever en cours de nuit.
  - Hachurez la zone qui correspond à votre sommeil. Si vous vous êtes réveillé en pleine nuit et que cet éveil a été gênant, vous interromprez la zone hachurée en regard des horaires du réveil. Le but n'est pas de vous souvenir précisément que l'éveil s'est produit entre 3h17 et 4h12 mais de traduire simplement votre impression avec des horaires qui seront obligatoirement approximatifs.
  - Précisez ensuite la qualité de votre nuit, votre forme au réveil, en remplissant les colonnes de droite (*TB = très bon, B = Bon, Moy = moyen, M = mauvais, TM = très mauvais*).
  - Précisez si vous avez pris des médicaments, ou s'il s'est passé quelque chose qui a pu interférer avec votre sommeil (*par exemple faire du sport le soir, avoir mal à la tête, avoir de la fièvre…*).

- **Le soir** : vous remplissez à nouveau l'agenda
  - Pour préciser si vous avez fait une sieste, par une zone hachurée, de la même façon que vous avez noté votre sommeil de nuit. Vous reportez si besoin les moments de somnolence en notant un « S » en regard des horaires correspondants.
  - Enfin, vous apprécierez votre forme globale dans la journée.

Vous remplirez cet agenda pendant 3 semaines minimum. S'il vous est possible de le remplir à la fois sur une période de travail et une période de vacances, vous aurez beaucoup plus d'informations.

Réseau Morphée
2, Grande Rue - 92380 Garches
contact@reseau-morphee.org - www.reseau-morphee.org

Association loi 1901 - N° d'enregistrement à la préfecture des Hauts-de-Seine : 15024940 - N°SIRET : 444 558 511 00017

*Annexe n°2 : Index de Sévérité de l'Insomnie* (9)

## Instruction pour l'échelle ISI

Pour chaque question ci-dessous, veuillez entourer le chiffre correspondant le mieux à vos habitudes de sommeil au cours du MOIS DERNIER.

Pour les trois premières questions, veuillez évaluer la SÉVÉRITÉ de vos difficultés de sommeil.

### Questionnaire sur la sévérité de l'insomnie (ISI)

Pour chaque question ci-dessous, veuillez entourer le chiffre correspondant le mieux à vos habitudes de sommeil au cours du **MOIS DERNIER**.

Pour les trois premières questions, veuillez évaluer la **SÉVÉRITÉ** de vos difficultés de sommeil.

1. Difficulté à s'endormir :

| Aucune | Légère | Moyenne | Sévère | Extrême |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2. Difficulté à rester endormi(e) :

| Aucune | Légère | Moyenne | Sévère | Extrême |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

3. Problèmes de réveils trop tôt le matin :

| Aucune | Légère | Moyenne | Sévère | Extrême |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

4. À quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)**/insatisfait(e) de votre sommeil actuel ?

| Très satisfait(e) | Satisfait(e) | Ni satisfait(e) ni insatisfait(e) | Insatisfait(e) | Très insatisfait(e) |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

5. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (ex. : fatigue durant le jour, capacité à travailler/à effectuer les tâches quotidiennes à la maison, concentration, mémoire et/ou humeur) ?

| Aucunement | Légèrement | Moyennement | Beaucoup | Énormément |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

6. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie ?

| Aucunement | Légèrement | Moyennement | Très | Extrêmement |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

7. À quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)**/préoccupé(e) à propos de vos difficultés actuelles de sommeil ?

| Aucunement | Légèrement | Moyennement | Très | Extrêmement |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

# ÊTES-VOUS COUCHE-TÔT OU COUCHE-TARD ?
## Questionnaire de typologie circadienne de Horne et Ostberg

Instructions :

1. Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre.
4. Vous pouvez répondre aux questions les unes indépendamment des autres. Ne revenez pas en arrière pour vérifier votre réponse.
5. Pour les questions à choix multiples, mettez une croix devant une seule réponse. Pour les échelles, placez une croix au point approprié.
6. Répondez à chaque question aussi sincèrement que possible. Vos réponses et *les résultats de ce questionnaire resteront confidentiels.*
7. Faites les commentaires que vous jugerez nécessaires dans la partie prévue sous chaque question.

**Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous lèveriez-vous étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**

| 5h | 6h | 7h | 8h | 9h | 10h | 11h | 12h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| < 5 | >< 4 | >< 3 | >< 2 | >< 1 > | | | |

**Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous mettriez-vous au lit étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**

| 20h | 21h | 22h | 23h | 0h | 1h | 2h | 3h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| < 5 | >< 4 | >< 3 | >< 2 | >< 1 > | | | |

**Si vous deviez vous lever à une heure précise, le réveil vous est-il indispensable ?**

- pas du tout ☐ *4*
- peu ☐ *3*
- assez ☐ *2*
- beaucoup ☐ *1*

**Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?**

- pas facile du tout ☐ *1*
- pas très facile ☐ *2*
- assez facile ☐ *3*
- très facile ☐ *4*





**Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?**

- pas du tout éveillé ☐ *1*
- peu éveillé ☐ *2*
- relativement éveillé ☐ *3*
- très éveillé ☐ *4*

**Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?**

- pas bon du tout ☐ *1*
- pas bon ☐ *2*
- assez bon ☐ *3*
- très bon ☐ *4*

**Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?**

- très fatigué ☐ *1*
- relativement fatigué ☐ *2*
- relativement en forme ☐ *3*
- très en forme ☐ *4*

**Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?**

- rarement ou jamais plus tard ☐ *4*
- moins d'1heure plus tard ☐ *3*
- 1 à 2 heures plus tard ☐ *2*
- plus de 2 heures plus tard ☐ *1*

**Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?**

- bonne forme ☐ *4*
- forme raisonnable ☐ *3*
- vous trouvez cela difficile ☐ *2*
- vous trouvez cela très difficile ☐ *1*

**A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué au point de vous endormir ?**

| 20h | 21h | 22h | 23h | 0h | 1h | 2h | 3h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| < 5 | >< 4 | >< 3 | >< 2 | >< 1 > | | | |

**Vous souhaitez être au meilleur de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel considérable durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitiez, quelle est l'heure que vous choisiriez ?**

- de 8 à 10 heures ☐ 6
- de 11 à 13 heures ☐ 4
- de 15 à 17 heures ☐ 2
- de 19 à 21 heures ☐ 0

**Si vous alliez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue seriez-vous ?**

- pas du tout fatigué ☐ 0
- un peu fatigué ☐ 2
- relativement fatigué ☐ 3
- très fatigué ☐ 5

**Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisirez-vous ?**

- vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus ☐ 4
- vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite ☐ 3
- vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez ☐ 2
- vous vous réveillez plus tard que d'habitude ☐ 1

**Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être réveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligation le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?**

- vous n'irez au lit qu'une fois la garde terminée ☐ 1
- vous faites une sieste avant et dormez après la garde ☐ 2
- vous dormez bien avant et faites une sieste après la garde ☐ 3
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde ☐ 4

**Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisirez-vous ?**

- de 8 à 10 heures ☐ 4
- de 11 à 13 heures ☐ 3
- de 15 à 17 heures ☐ 2
- de 19 à 21 heures ☐ 1

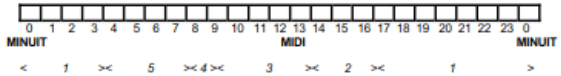
**Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 à 23 heures. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?**

- bonne forme ☐ 1
- forme raisonnable ☐ 2
- vous trouvez cela difficile ☐ 3
- vous trouvez cela très difficile ☐ 4

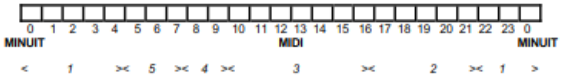




**Supposez que vous pouvez choisir les horaires de votre travail. Admettons que vous travaillez 5 heures par jour et que votre travail est intéressant et bien payé. Quelle séquence de 5 heures consécutives choisirez-vous ?**




**A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?**




**On dit parfois que quelqu'un est un « sujet du matin » ou un « sujet du soir ». Vous considérez-vous comme celui du matin ou du soir ?**

- tout à fait un sujet du matin ☐ 6
- plutôt un sujet du matin ☐ 4
- plutôt un sujet du soir ☐ 2
- tout à fait un sujet du soir ☐ 0

## CALCULEZ VOTRE SCORE

| | |
|---|---|
| **Au dessus de 70 vous êtes** | **TOUT A FAIT DU MATIN** |
| **Entre 59 et 69 vous êtes** | **DU MATIN MODERE** |
| **Entre 42et 58 vous êtes** | **NEUTRE** |
| **Entre 31 et 41 vous êtes** | **DU SOIR MODERE** |
| **Moins de 30 vous êtes** | **TOUT A FAIT DU SOIR** |

*Annexe n°4 : Tableau des assimilés stupéfiants (231)*

TABLEAU ASSIMILES STUPEFIANTS 04052022

| Médicament Liste I | Ordonnance sécurisée | Posologie et dosage en toutes lettres | Durée maximale de prescription | Fractionnement obligatoire sauf mention "délivrance en une seule fois" | Interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur | Identité du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance | Autres conditions | Quantité délivrée en unités de prise apposée sur l'ordonnance | Conservation copie de l'ordonnance * (3 ans) | Identité du porteur de l'ordonnance s'il n'est pas le malade** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Buccolam ®** (Midazolam voie orale) Tous dosages | ☑ | ☑ | 12 mois | non | ☑ | ☐ | - Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie<br>- Commande à usage professionnel possible par tout médecin pour sa trousse d'urgence (ordonnance sécurisée) | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Midazolam ACCORD ® Midazolam VIATRIS ®** (Midazolam voie injectable) 1mg/ml et 5mg/ml | ☑ | ☐ | 28 jours | 7 jours | ☐ | ☐ | | ☐ | ☐ | ☐ |
| **Lyrica® et Gé** (Prégabaline) Tous dosages | ☑ | ☐ | 6 mois | non | ☐ | ☐ | | ☐ | ☐ | ☐ |
| **Rivotril ®** (Clonazépam voie orale) cp et sol. buv. | ☑ | ☑ | 12 semaines | non | ☑ | ☐ | Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Stablon® 12.5mg et Gé** (Tianeptine voie orale) | ☑ | ☑ | 28 jours | non | ☑ | ☐ | | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Stilnox® 10mg et Gé** (Zolpidem voie orale) | ☑ | ☑ | 28 jours | non | ☑ | ☐ | | ☐ | ☐ | ☐ |
| **Subutex® et Gé Orobupré®** (Buprénorphine voie orale) Tous dosages | ☑ | ☑ | 28 jours | 7 jours | ☑ | ☑ | | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Suboxone®** (Buprénorphine+ Naloxone voie orale) Tous dosages | ☑ | ☑ | 28 jours | 7 jours | ☑ | ☑ | | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Temgésic® 0.2mg** (Buprénorphine voie orale) | ☑ | ☑ | 12 mois | non | ☐ | ☐ | | ☑ | ☑ | ☑ |
| **Tranxène ® 20mg** (Clorazépate dipotassique voie orale) | ☑ | ☑ | 28 jours | non | ☑ | ☐ | | ☑ | ☑ | ☑ |

* Copie papier ou scanner de l'ordonnance comportant les mentions obligatoires (notamment les quantités délivrées en unités de prise)

** Enregistrement ou transcription à l'ordonnancier des nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et s'il est inconnu du pharmacien, des références d'une pièce justifiant son identité

Meddispar
Ordre national des pharmaciens

**Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois (ces médicaments ne sont pas soumis au délai de carence donc pas de déconditionnement )**

04/05/2022

*Annexe n°5 : Echelle ECAB* (232)

**Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,**
**sauf à la question 10 (1 point en cas de réponse « faux »)**

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné : ……...

| | | Vrai | Faux |
|---|---|---|---|
| 1. | Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi..... | ☐1 | ☐0 |
| 2. | Ce médicament est pour moi comme une drogue ..... | ☐1 | ☐0 |
| 3. | Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament…….. | ☐1 | ☐0 |
| 4. | J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament..... | ☐1 | ☐0 |
| 5. | J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament..... | ☐1 | ☐0 |
| 6. | J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament..... | ☐1 | ☐0 |
| 7. | Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade..... | ☐1 | ☐0 |
| 8. | Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer..... | ☐1 | ☐0 |
| 9. | Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête..... | ☐1 | ☐0 |
| 10. | Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin…..... | ☐0 | ☐1 |

Nom, prénom : ..... Date : .....

Référence : Pelissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. Encéphale 2007 ;33 :32-38.

## *Annexe n°6 : Echelle des croyances et attitudes dysfonctionnelles à propos du sommeil de Morin* (145)



**CROYANCES ET ATTITUDES CONCERNANT LE SOMMEIL (CAS)**

**Nom:** _____ **Date:** _____

Plusieurs énoncés reflétant les croyances et les attitudes des gens concernant le sommeil sont énumérés ci-dessous. S'il-vous-plaît, veuillez indiquer jusqu'à quel point vous êtes personnellement en accord ou en désaccord avec chaque énoncé. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Pour chaque phrase, encerclez le chiffre correspondant à votre estimation personnelle. Essayez d'utiliser l'échelle entière plutôt que d'utiliser uniquement ses extrémités. S'il-vous-plaît, veuillez répondre à toutes les questions même si vous n'avez pas de difficulté de sommeil. Pour chacune des questions, veuillez vous référer à l'échelle ci-dessous.

Fortement en désaccord — Fortement en accord

0 1 2 3 4 5 (6) 7 8 9 10

1. J'ai besoin de huit heures de sommeil pour me sentir reposé(e) et bien fonctionner pendant la journée.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Lorsque je ne dors pas suffisamment durant la nuit, j'ai besoin de récupérer le jour suivant en faisant une sieste, ou la nuit suivante, en dormant plus longtemps.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Parce que je vieillis, j'ai besoin de moins de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Je m'inquiète lorsque je passe une nuit ou deux sans dormir. Je pourrais faire une crise de nerfs.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Je crains que l'insomnie chronique puisse avoir des conséquences sérieuses sur ma santé physique.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. En passant plus de temps au lit, je dors habituellement plus longtemps et je me sens mieux le lendemain.



Fortement en désaccord — Fortement en accord

0 1 2 (3) 4 5 6 7 8 9 10

7. Lorsque j'ai de la difficulté à m'endormir ou à me rendormir après un réveil nocturne, je devrais rester au lit et essayer davantage.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Je suis inquiet(ête) de perdre le contrôle sur mes habiletés à dormir.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Parce que je vieillis, je dois aller au lit plus tôt dans la soirée.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Après une mauvaise nuit de sommeil, je sais que cela va nuire à mes activités quotidiennes le lendemain.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. Afin d'être éveillé et de bien fonctionner le jour, je crois qu'il serait mieux de prendre une pilule pour dormir plutôt que d'avoir une mauvaise nuit de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12. Lorsque je me sens irritable, déprimé(e) ou anxieux(se) pendant la journée, c'est surtout parce que j'ai mal dormi la nuit précédente.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13. Parce que mon/ma conjoint(e) s'endort aussitôt qu'il/elle se couche et reste endormi(e) toute la nuit, je devrais être capable d'en faire autant.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14. Je pense que l'insomnie est essentiellement le résultat du vieillissement et peu de choses peuvent être faites pour ce problème.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

15. J'ai parfois peur de mourir pendant mon sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Fortement en désaccord — Fortement en accord

0 1 2 3 4 5 (6) 7 8 9 10

16. Quand j'ai une bonne nuit de sommeil, je sais que j'en payerai le prix la nuit suivante.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

17. Quand je dors mal une nuit, je sais que cela dérangera mon horaire de sommeil pour toute la semaine.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

18. Sans une nuit de sommeil adéquate, je peux à peine fonctionner le lendemain.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

19. Je ne peux jamais prédire si j'aurai une bonne ou une mauvaise nuit de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

20. J'ai peu d'habiletés pour faire face aux conséquences négatives d'un sommeil troublé.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

21. Quand je me sens fatigué(e), sans énergie ou simplement incapable de bien fonctionner, c'est généralement parce que j'ai mal dormi la nuit précédente.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

22. Je deviens envahi(e) par mes pensées la nuit et souvent je sens que je n'ai pas le contrôle sur ces pensées.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

23. Je crois que je peux encore mener une vie satisfaisante malgré des difficultés de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

24. Je crois que l'insomnie est principalement le résultat d'un déséquilibre hormonal.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

25. Je crois que l'insomnie est en train de ruiner ma capacité à jouir de la vie et m'empêche de faire ce que je veux.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Fortement en désaccord — Fortement en accord

0 1 2 (3) 4 5 6 7 8 9 10

26. Un verre d'alcool avant l'heure du coucher est une bonne solution aux difficultés de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

27. La médication est probablement la seule solution à l'insomnie.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

28. Mon sommeil se détériore continuellement et je ne crois pas que quelqu'un puisse m'aider.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

29. Habituellement, lorsque je n'ai pas bien dormi, ça affecte mon apparence physique.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

30. J'évite ou j'annule mes engagements (sociaux, familiaux) après une mauvaise nuit de sommeil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

© Charles M. Morin (1993).

*Annexe n°7 : Questionnaire sur leurs traitements destiné aux patients*

**Quel âge avez-vous ?**

☐ 18-25 ans
☐ 25-45 ans
☐ 45-65 ans
☐ Plus de 65 ans

**Sexe :**

☐ Homme ☐ Femme ☐ Autre :

**Un traitement vous a-t-il été prescrit pour dormir ?**

☐ Oui
☐ Non
☐ Non, mais j'en ai déjà eu un

**Si oui, Quel traitement prenez-vous pour dormir ?**

☐ Zolpidem (Stilnox®)
☐ Zopiclone (Imovane®)
☐ Hydroxyzine (Atarax®)
☐ Alprazolam (Xanax®)
☐ Lorazépam (Témesta®)
☐ Lormétazépam (Noctamide®)
☐ Oxazepam (Seresta®)
☐ Estazolam (Nuctalon®)
☐ Loprazolam (Havlane®)
☐ Clotiazepam (Veratran®)
☐ Mirtazapine (Norset®)
☐ Mianserine (Athymil®)
☐ Alimémazine (Théralène®)
☐ Mélatonine (Circadin®)
☐ Autre : _____

**Pourquoi prenez-vous ce traitement ?**

☐ Difficultés d'endormissement
☐ Réveils nocturnes
☐ Sommeil non réparateur
☐ Autre

**Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?**

☐ Moins d'un mois
☐ Entre 1 et 6 mois
☐ Plus de 6 mois
☐ Plusieurs années

**A quelle fréquence ?**

☐ Tous les jours

☐ Un jour sur deux

☐ Autre :

**A quelle posologie ?**

_____

**Dormez-vous mieux ? Ce traitement vous semble-t-il efficace ?**

☐ Oui

☐ Non

☐ Un peu mais cela reste insuffisant

**Utilisiez-vous un autre traitement auparavant ?**

☐ Oui

☐ Non

**Si oui, quel était votre ancien traitement ?**

☐ Zolpidem (Stilnox®)

☐ Zopiclone (Imovane®)

☐ Hydroxyzine (Atarax®)

☐ Alprazolam (Xanax®)

☐ Lorazépam (Témesta®)

☐ Lormétazépam (Noctamide®)

☐ Oxazepam (Seresta®)

☐ Estazolam (Nuctalon®)

☐ Loprazolam (Havlane®)

☐ Clotiazepam (Veratran®)

☐ Mirtazapine (Norset®)

☐ Mianserine (Athymil®)

☐ Alimémazine (Théralène®)

☐ Mélatonine (Circadin®)

☐ Autre : _____

**Pourquoi avoir changé de traitement ?**

_____

**Avez-vous déjà essayé une alternative aux médicaments prescrits pour mieux dormir ?**

☐ Oui

☐ Non

**Si oui, quelles sont les alternatives que vous avez essayé ?**

☐ Médicaments conseils

☐ Compléments alimentaires à base de plantes

☐ Compléments alimentaires à base de mélatonine

☐ Compléments à base de plantes et de mélatonine

☐ Autres compléments alimentaires

☐ Homéopathie

☐ Autre :

**Précisez les plantes, compléments ou homéopathies utilisées :**

_____

**Pourquoi prenez-vous ce traitement ?**

☐ Difficultés d'endormissement

☐ Réveils nocturnes

☐ Sommeil non réparateur

☐ Autre

**Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?**

☐ Moins d'un mois

☐ Entre 1 et 6 mois

☐ Plus de 6 mois

☐ Plusieurs années

**A quelle fréquence ?**

☐ Tous les jours

☐ Un jour sur deux

☐ Autre :

**Dormez-vous mieux ? Ce traitement vous semble-t-il efficace ?**

☐ Oui

☐ Non

☐ Un peu mais cela reste insuffisant

**Qui vous a conseillé ces autres solutions ?**

☐ Pharmacien

☐ Médecin

☐ Autre :

**Quelles sont vos habitudes de coucher ?**

☐ Se coucher tôt

☐ Se coucher tard

☐ Se coucher à heure fixe

☐ Regarder la TV

☐ Lire

☐ Jouer (téléphone, tablette…)

☐ Manger 2h avant le coucher

☐ Coucher immédiatement après le repas

☐ Café ou soda le soir

☐ Sport en fin de journée

☐ Manger léger

☐ Prendre une douche avant le coucher

☐ Dormir la fenêtre ouverte

☐ Dormir avec de la musique, un audiobook

☐ Aimer avoir bien chaud

**Quels sont les bons conseils/habitudes pour un meilleur sommeil, selon vous ?**

☐ Manger 2h avant le coucher

☐ Manger beaucoup

☐ Manger léger

☐ Arrêter le sport 4/5h avant le coucher

☐ Prendre une douche chaude

☐ Prendre une douche plutôt fraiche

☐ N’utiliser le lit que pour dormir

☐ Eviter les écrans

☐ Lire

☐ Se coucher tôt

☐ Se coucher tard

☐ Se coucher à heure fixe

☐ Dormir dans le noir complet, dans un environnement calme et sans bruit

☐ Ne pas surchauffer la pièce

☐ Etre bien au chaud

☐ Arrêter les excitants (café/soda…) après 14h

# Bibliographie


1. Rey M, Levy P, Challamel MJ, Carreel E. Le sommeil d'hier et de demain. Institut national du sommeil et de la vigilance; 2020 p. 12-8. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2020/02/Dias-ConfPresse INSV-JS-2020.pdf [cité nov 2022]

2. Institut national du sommeil et de la vigilance. INSV-Insomnie-3-Volets. 2022. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2020/02/ INSV-Insomnie-3-Volets.pdf [cité nov 2022]

3. Richard N. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2017 p. 13.

4. Vallet B. Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale. JORF n°0008 du 10 janvier 2017, AFSP1700581A 2017 p. 22.

5. Luppi PH. Sommeil. Inserm - La science pour la santé. 2017. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/ sommeil [cité mars 2022]

6. Skorucak J, Arbon EL, Dijk DJ, Achermann P. Response to chronic sleep restriction, extension, and subsequent total sleep deprivation in humans: adaptation or preserved sleep homeostasis? Sleep. 2018;41(7):1-17.

7. Dijk DJ, Landolt HP. Sleep Physiology, Circadian Rhythms, Waking Performance and the Development of Sleep-Wake Therapeutics. In: Landolt HP, Dijk DJ, éditeurs. Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Springer International Publishing; 2019. p. 441-81. (Handbook of Experimental Pharmacology).

8. Ashbrook LH, Krystal AD, Fu YH, Ptáček LJ. Genetics of the human circadian clock and sleep homeostat. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):45-54.

9. Micoulaud-Franchi JA, Guichard K, Broussin P, Philip P. Le sommeil et ses pathologies - Approche clinique transversale chez l'adulte et l'enfant. Editions Ellipses; 2021. 467 p.

10. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, Arankowsky-Sandoval G. Basic sleep mechanisms: an integrative review. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2012;12(1):38-54.

11. Nelson KL, Davis JE, Corbett CF. Sleep quality: An evolutionary concept analysis. Nursing Forum. 2022;57(1):144-51.

12. Chattu VK, Manzar MdD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. Healthcare (Basel). 2018;7(1):1.

13. Kim J, Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Inflammatory Pathways in Children with Insufficient or Disordered Sleep. Respir Physiol Neurobiol. 2011;178(3):465-74.

14. American Psychiatric Association. Troubles de l'alternance veille-sommeil. In: Mini DSM-5 : Critères diagnostiques. Elsevier Masson; 2016. p. 163-80.

15. Julie A. Dopheide. Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. Supplements and Featured Publications. 2020;26(4):76-84.

16. Comment explorer l'insomnie. Réseau Morphée. 2017. Disponible sur: https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/insomnie/comment-explorer-linsomnie [cité janv 2023]

17. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. Neurotherapeutics. 2021;18(1):53-74.

18. Horne JA, Ostberg O. Questionnaire de matinalité et de vespéralité. Réseau Morphée. 2009. Disponible sur: https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/quel-dormeur/soir-matin/questionnaire-de-typologie-circadienne-de-horne-et-ostberg [cité janv 2023]

19. Royant-Parola S, Brion A, Poirot I. Prise en charge de l'insomnie. Elsevier Masson; 2017. 242 p. (MediGuides).

20. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - Avis du 8 février 2017 : zolpidem. Haute Autorité de Santé; 2017 p. 1-19.

21. Sanger DJ, Depoortere H. The Pharmacology and Mechanism of Action of Zolpidem. CNS Drug Reviews. 1998;4(4):323-40.

22. Wisden W, Yu X, Franks NP. GABA Receptors and the Pharmacology of Sleep. In: Landolt HP, Dijk DJ, éditeurs. Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Springer International Publishing; 2017. p. 279-304. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 253).

23. Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. Br J Pharmacol. 2000;131(7):1251-4.

24. STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable. In: Le dictionnaire VIDAL. 94e éd. VIDAL; 2018. p. 2668-9.

25. Yoon S, Jeong S, Jung E, Kim KS, Jeon I, Lee Y, et al. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Sci Rep. 2021;11(1):19150.

26. Bouchette D, Akhondi H, Quick J. Zolpidem. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442008/

27. Zolpidem - Grossesse et allaitement. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2021. Disponible sur: https://www.lecrat.fr [cité oct 2022]

28. Zolpidem. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501265/ [cité sept 2022]

29. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. Sleep Med. 2021;87:250-6.

30. Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and Safety of Zolpidem Extended Release in Elderly Primary Insomnia Patients. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2008;16(1):44-57.

31. Allain H, Arbus L, Schück S. Efficacy and Safety of Zolpidem Administered ‘As Needed’ in Primary Insomnia. Clin Drug Investig. 2001;21(6):391-400.

32. Sharma MK, Kainth S, Kumar S, Bhardwaj A, Agarwal HK, Maiwall R, et al. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. Clin Mol Hepatol. 2019;25(2):199-209.

33. Uemura SI, Imanishi A, Terui Y, Park I, Satake M, Han G, et al. Residual effects of low dose of suvorexant, zolpidem, and ramelteon in healthy elderly subjects: A randomized double-blind study. Neuropsychopharmacol Rep. 2022;42(3):288-98.

34. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, et al. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. Health Psychol Res. 2021;9(1):24927.

35. McMahon M. Zolpidem, Complex Sleep-Related Behaviour and Volition. J Law Med. 2016;24(2):455-77.

36. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. Int J Neuropsychopharmacol. 2019;22(4):270-7.

37. Ho T, Jimenez A, Sanchez I, Seeger C, Joseph. Sleep-related eating disorder associated with zolpidem: cases compiled from a literature review. Sleep Med X. 2020;2(100019):1016.

38. Kao CH, Sun LM, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Muo CH. Relationship of Zolpidem and Cancer Risk: A Taiwanese Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 2012;87(5):430-6.

39. Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, Salo P, Vahlberg T, Lyles A, et al. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(3):319-29.

40. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Räihä I, et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;124(3):330-40.

41. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, et al. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(11):1965-72.

42. Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1257-9.

43. Pourshams M, Malakouti SK. Zolpidem abuse and dependency in an elderly patient with major depressive disorder: a case report. Daru. 2014;22:54.

44. Lyu X, Hu Y, Zhao Y, Wang H, Du J, Wang J, et al. Euphoric effect induced by zolpidem: a case study of magnetoencephalography. Gen Psychiatr. 2022;35(1):100729.

45. ZOLPIDEM ALMUS 10mg CPR PELL SEC B/14. Meddispar. 2017. Disponible sur: https://www.meddispar.fr [cité janv 2023]

46. Richard N. Comité Psychotropes, stupéfiants et addictions. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2021 p. 8-11. Report No.: 9.

47. Touchard J, Sabatier P, Airagnes G, Berdot S, Sabatier B. Consequences of the new zolpidem prescription regulations: a cohort study from the French national healthcare database. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(1):89-95.

48. IMOVANE 3,75MG CPR. Thériaque. 2022. Disponible sur: https://www.theriaque.org [cité févr 2023]

49. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - Avis du 16 septembre 2015 : Imovane 3,75mg comprimé pelliculé et Imovane 7,5mg comprimé pelliculé sécable. Haute Autorité de Santé; 2015 p. 1-4.

50. Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE ALTER 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de données publique des médicaments. 2020. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité févr 2023]

51. Høiseth G, Hjelmeland K, Mørland J. A comparison of driving related skills impaired by ethanol and zopiclone. Traffic Inj Prev. 2021;22(1):26-31.

52. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. J Med Toxicol. 2013;9(2):163-71.

53. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT, Camargos EF. Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. European Neuropsychopharmacology. 2021;50:75-92.

54. Jakobsen G, Sjue K, Paulsen Ø, Kaasa S, Hjermstad MJ, Klepstad P. Zopiclone versus placebo for short-term treatment of insomnia in patients with advanced cancer-a double-blind, randomized placebo-controlled clinical multicenter phase IV trial. Support Care Cancer. 2022;31(1):60.

55. Centre d'addictovigilance PACA Corse. OPEMA - Résultats de l'enquête 2015. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2015 p. 1-2. Report No.: 7.

56. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. OSIAP - Résultats de l'enquête 2019. Centre d'Addictovigilence de Toulouse; 2019 p. 1-2.

57. Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation. Commission de la transparence - Avis du 15 décembre 2021 : Eszopiclone - NOXIBEN 1 mg, 2 mg et 3 mg, comprimé pelliculé. Haute Autorité de Santé; 2021 p. 1-36.

58. Prescrire. eszopiclone (NOXIBEN°) et insomnies. La Revue Prescrire. 2023;43(471):6-7.

59. Paitraud D. NOXIBEN, nouvel hypnotique dans le traitement de courte durée des insomnies. VIDAL. 2023. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/30045-noxiben-nouvel-hypnotique-dans-le-traitement-de-courte-duree-des-insomnies.html [cité janv 2023]

60. Résumé des caractéristiques du produit - NOXIBEN 1 mg, comprimé pelliculé. Base de données publique des médicaments. 2022. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité janv 2023]

61. Huo S, Cheng L, Li S, Xu F. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. Brain Behav. 2022;12(2):2488.

62. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD010703.

63. Harbourt K, Nevo ON, Zhang R, Chan V, Croteau D. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(6):684-91.

64. Collège national de Pharmacologie Médicale. Benzodiazépines. Pharmacomédicale.org. 2018. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines [cité févr 2023]

65. Mechanism of Action of the Benzodiazepines. Neurotorium. Disponible sur: https://neurotorium.org [cité mai 2023].

66. Ashton CH. Le Manuel Ashton - Les Benzodiazépines : Comment agissent-elles et comment s'en sevrer ?. 2002. Disponible sur: https://benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#8 [cité nov 2022]

67. Résumé des caractéristiques du produit - NUCTALON 2 mg, comprimé. Base de données publique des médicaments. 2021. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité févr 2023]

68. Anxiolytiques et grossesse. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2020. Disponible sur: https://www.lecrat.fr [cité févr 2023]

69. Résumé des caractéristiques du produit - HAVLANE, comprimé sécable. Base de données publique des médicaments. 2022. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité févr 2023]

70. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(5):264-73.

71. Zetsen SPG, Schellekens AFA, Paling EP, Kan CC, Kessels RPC. Cognitive Functioning in Long-Term Benzodiazepine Users. Eur Addict Res. 2022;28(5):377-81.

72. Prescrire. Benzodiazépines : démences chez les personnes âgées ? La Revue Prescrire. 2016;36(395):668-70.

73. Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, Buti M, Besanson G, Grill E, et al. Benzodiazepine and Z-Drug Use and the Risk of Developing Dementia. Int J Neuropsychopharmacol. 2022;25(4):261-8.

74. Curado DF, de Barros VV, Noto AR, Opaleye ES. Dependence on hypnotics: a comparative study between chronic users of benzodiazepines and Z-drugs. Braz J Psychiatry. 2021;44(3):248-56.

75. Paitraud D. Benzodiazépines et médicaments apparentés : préconisations et outils de la HAS pour faciliter l'arrêt en cas de mésusage. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15818-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-preconisations-et-outils-de-la-has-pour-faciliter-l-arret-en-cas-de-mesusage.html [cité févr 2023]

76. Prescrire. Mauvais sommeil chez l'adulte. La Revue Prescrire. 2020;40(446):918.

77. Vital Durand D, Le Jeunne C. DOROSZ Guide pratique des médicaments. 37e éd. Maloine; 2018.

78. Collège national de Pharmacologie Médicale. Les hypnotiques antihistaminiques. Pharmacomédicale.org. 2017. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-hypnotiques-antihistaminiques [cité mars 2023].

79. Motawaj M, Burban A, Davenas E, Gbahou F, Faucard R, Morisset S, et al. Le système histaminergique : une cible pour de nouveaux traitements des deficits cognitifs. Therapies. sept 2010;65(5):415-22.

80. Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de données publique des médicaments. 2021. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

81. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé. Base de données publique des médicaments. 2022. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

82. Résumé des caractéristiques du produit - ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de données publique des médicaments. 2023. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

83. Derinöz-Güleryüz O. Doxylamine succinate overdose: Slurred speech and visual hallucination. Turk J Pediatr. 2018;60(4):439-42.

84. Yaşar AU, Cinemre B. Doxylamine Addiction: A Case Report. Turk Psikiyatri Derg. 2022;33(3):211-3.

85. Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YA, Zakharov AV. [Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(4. Vyp. 2):56-9.

86. Burgazli CR, Rana KB, Brown JN, Tillman F. Efficacy and safety of hydroxyzine for sleep in adults: Systematic review. Hum Psychopharmacol. 2023;2864.

87. Slørdal L, Bramness JG. Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn? Tidsskrift for Den norske legeforening. 2008;19(128):2194-6.

88. LAROXYL 25MG CPR. Thériaque. 2022. Disponible sur: https://www.theriaque.org [cité mars 2023]

89. Tricyclic Antidepressants (TCAs). Neurotorium. Disponible sur: https://neurotorium.org [cité mai 2023].

90. Résumé des caractéristiques du produit - LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé. Base de données publique des médicaments. 2021. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023]

91. Bakker MH, Hugtenburg JG, Smits MG, van der Horst HE, Slottje P. Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022;5561.

92. Everitt, Baldwin, Stuart. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5):CD010753.

93. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. Barker EL, éditeur. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197-245.

94. Résumé des caractéristiques du produit - QUITAXON 10 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de données publique des médicaments. 2019. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

95. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng THY. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med Rev. 2015;19:75-83.

96. MIRTAZAPINE ARROW GENERIQUES 15 mg, comprimé pelliculé. Base de données publique des médicaments. 2023. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

97. Miansérine chlorhydrate 10 mg comprimé. Thériaque. 2019. Disponible sur: https://www.theriaque.org [cité mars 2023].

98. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. Actualités Pharmaceutiques. 2016;55(561, Supplement):1-10.

99. Résumé des caractéristiques du produit - MIANSERINE ARROW 30 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de données publique des médicaments. 2017. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023]

100. Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(9):63.

101. Mi WF, Tabarak S, Wang L, Zhang SZ, Lin X, Du LT, et al. Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses. Sleep. 2020;43(11):zsaa092.

102. Morgan K, Oswald I, Borrow S, Adam K. Effects of a single dose of mianserin on sleep. Br J Clin Pharmacol. 1980;10(5):525-7.

103. Smith AHW, Naylor GS, Moody JP. Placebo-controlled double-blind trial of mianserin hydrochloride. Br J Clin Pharmacol. 1978;5(Suppl 1):67S-70S.

104. Debernard KAB, Frost J, Roland PDH. Quetiapine is not a sleeping pill. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2019;0205.

105. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(5):394-402.

106. Résumé des caractéristiques du produit - QUETIAPINE ACCORD LP 50 mg, comprimé à libération prolongée. Base de données publique des médicaments. 2022. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

107. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. J Psychopharmacol. 2017;31(3):327-37.

108. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. Sleep Med Rev. 2017;33:51-7.

109. Khaledi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H. Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. Sleep Sci. 2021;14(1):27-32.

110. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. CCJM. 2021;88(5):286-94.

111. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. Ann Pharmacother. 2012;46(5):718-22.

112. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research. 2017;26(6):675-700.

113. Résumé des caractéristiques du produit - MELATONINE ARROW LP 2 mg, comprimé à libération prolongée. Base de données publique des médicaments. 2022. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

114. Genet R. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2016 p. 3-36. Report No.: 2009-SA-0057.

115. Paitraud D. CIRCADIN (mélatonine) : désormais pris en charge dans le cadre d'une RTU en pédiatrie. VIDAL.. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19687-circadin-melatonine-desormais-pris-en-charge-dans-le-cadre-d-une-rtu-en-pediatrie.html [cité mars 2023]

116. Prescrire. Mélatonine : effets indésirables notables. La Revue Prescrire. 2018;38(421):835-6.

117. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, 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 Med. 2010;8:51.

118. Pierce M, Linnebur SA, Pearson SM, Fixen DR. Optimal Melatonin Dose in Older Adults: A Clinical Review of the Literature. Sr Care Pharm. 2019;34(7):419-31.

119. Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, Furio AM. The use of melatonin in Alzheimer's disease. Neuro Endocrinol Lett. 2002;23 Suppl 1:20-3.

120. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Bioulac S, et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. Front Psychiatry. 2021;12:688890.

121. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. PLoS One. 2013;8(5):63773.

122. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):CD009178.

123. Prescrire. Mélatonine dans l'insomnie chez les adultes : doxylamine ou oxazépam sont de meilleurs choix. La Revue Prescrire. 2023;43(471):23-4.

124. Résumé des caractéristiques du produit - AGOMELATINE BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé. Base de données publique des médicaments. 2021. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr [cité mars 2023].

125. Giaroli E. L'agomélatine: modèle d'antidépresseurs de demain? Université de Lorraine; 2021.

126. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197-245.

127. Yu Y, Chen Y, Ma L, Qu YY, Li YN, Peng Y, et al. Efficacy of agomelatine with cognitive behavioral therapy for delayed sleep-wake phase disorder in young adults: A randomized controlled study. Behav Sleep Med. 2022;1-11.

128. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2010;25(2):95-102.

129. Yardimci A, Ozdede MR, Kelestimur H. Agomelatine, A Potential Multi-Target Treatment Alternative for Insomnia, Depression, and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Hypothetical Model. Front Psychiatry. 2021;12:654616.

130. Berger AA, Sottosanti ER, Winnick A, Keefe J, Gilbert E, Hasoon J, et al. Suvorexant in the Treatment of Difficulty Falling and Staying Asleep (Insomnia). Psychopharmacol Bull. 2022;52(1):68-90.

131. Scammell TE, Saper CB. Orexins: looking forward to sleep, back at addiction. Nat Med. 2007;13(2):126-8.

132. Robinson CL, Supra R, Downs E, Kataria S, Parker K, Kaye A, et al. Daridorexant for the Treatment of Insomnia. Health Psychol Res. 2022;10(3):37400.

133. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2022;400(10347):170-84.

134. Üzer A, Yücens B. Sleeping pills in the treatment of insomnia in older adults with depression: the role of sleep hygiene. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences. 2022;27(3):302-9.

135. Skarpsno ES, Nilsen TIL, Sand T, Hagen K, Mork PJ. Do physical activity and body mass index modify the association between chronic musculoskeletal pain and insomnia? Longitudinal data from the HUNT study, Norway. J Sleep Res. 2018;27(1):32-9.

136. Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EWY, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. Family Practice. 2018;35(4):365-75.

137. INSV. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir !. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/ [cité nov 2022].

138. Belin N, Ollier C, Guilloux D. Troubles du sommeil et stress de l'adulte. Le Moniteur des Pharmacies Formation. 2022;2(3429):2-14.

139. Youngstedt SD, Ito W, Passos GS, Santana MG, Youngstedt JM. Testing the sleep hygiene recommendation against nighttime exercise. Sleep Breath. 2021;25(4):2189-96.

140. INSV. Sommeil et alimentation. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance.. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/sommeil-et-alimentation/ [cité nov 2022]

141. Haghayegh S, Khoshnevis S, Smolensky MH, Diller KR, Castriotta RJ. Before-bedtime passive body heating by warm shower or bath to improve sleep: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews. 2019;46:124-35.

142. Chapoutot M, Peter-Derex L, Bastuji H, Leslie W, Schoendorff B, Heinzer R, et al. Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(19):10222.

143. Friedrich A, Schlarb AA. Let's talk about sleep: a systematic review of psychological interventions to improve sleep in college students. J Sleep Res. 2018;27(1):4-22.

144. Asarnow LD, Manber R. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Depression. Sleep Med Clin. 2019;14(2):177-84.

145. Morin CM, Vallières A, Ivers H. Echelle des Croyances et Attitudes dysfonctionnelles à propos du Sommeil. Apprendre les TCC. 2007. Disponible sur: https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/echelle-des-croyances-et-attitudes-dysfonctionnelles-a-propos-du-sommeil-cas-dbas.html [cité avr 2023].

146. Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175(4):494-501.

147. Rusch HL, Rosario M, Levison LM, Olivera A, Livingston WS, Wu T, et al. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann N Y Acad Sci. 2019;1445(1):5-16.

148. Tan XYJ, Choong SYX, Cheng LJ, Lau Y. Relaxation interventions for improving sleep outcomes in perinatal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Midwifery. 2021;103:103151.

149. Siu PM, Yu AP, Tam BT, Chin EC, Yu DS, Chung KF, et al. Effects of Tai Chi or Exercise on Sleep in Older Adults With Insomnia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e2037199.

150. Becker PM. Hypnosis in the Management of Sleep Disorders. Sleep Med Clin. 2015;10(1):85-92.

151. Otte JL, Carpenter JS, Roberts L, Elkins GR. Self-Hypnosis for Sleep Disturbances in Menopausal Women. J Womens Health (Larchmt). 2020;29(3):461-3.

152. Zhao FY, Fu QQ, Kennedy GA, Conduit R, Zhang WJ, Wu WZ, et al. Can acupuncture improve objective sleep indices in patients with primary insomnia? A systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2021;80:244-59.

153. Garland SN, Xie SX, DuHamel K, Bao T, Li Q, Barg FK, et al. Acupuncture Versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. J Natl Cancer Inst. 2019;111(12):1323-31.

154. VIDAL. Mélatonine - Complément alimentaire. VIDAL. 2019. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/melatonine.html [cité avr 2023].

155. CNOP. Compléments alimentaires contenant de la mélatonine : certaines populations doivent en éviter la consommation selon l'Anses. Ordre National des Pharmacien. 2018. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/complements-alimentaires-contenant-de-la-melatonine-certaines-populations-doivent-en-eviter-la-consommation-selon-l-anses [cité avr 2023].

156. Lemoine P, Bablon JC, Da Silva C. A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. Complementary Therapies in Medicine. 2019;45:104-8.

157. Briand P. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2009 p. 1-7. Report No.: 2009-SA-0057.

158. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Nutr Rev. 2022;80(2):306-16.

159. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7):2227.

160. Nielsen FH. Relation between Magnesium Deficiency and Sleep Disorders and Associated Pathological Changes. In: Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet. Elsevier; 2015. p. 291-6.

161. Arab A, Rafie N, Amani R, Shirani F. The Role of Magnesium in Sleep Health: a Systematic Review of Available Literature. Biol Trace Elem Res. 2023;201(1):121-8.

162. Iserin P, De la Roque R, De la Roque O. Larousse des Plantes Médicinales. Larousse; 2019. 336 p.

163. VIDAL. Phytothérapie : Valériane. VIDAL. 2023. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/valeriane-valeriana-officinalis.html [cité avr 2023]

164. Borrás S, Martínez-Solís I, Ríos JL. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. Planta Med. 2021;87(10/11):738-53.

165. Vervaecke P. Valériane: plus d'effets que vous ne pensez…. Pharmaid. 2018. Disponible sur: https://pharmaid.be/fr/blog/valeriane-plus-deffets-que-vous-ne-pensez/ [cité avr 2023]

166. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. J Evid Based Integr Med. 2020;25:1-31.

167. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study. Eur J Med Res. 2002;7(11):480-6.

168. Choi HS, Hong KB, Han SH, Suh HJ. Valerian/Cascade mixture promotes sleep by increasing non-rapid eye movement (NREM) in rodent model. Biomed Pharmacother. 2018;99:913-20.

169. VIDAL. Phytothérapie : Houblon. VIDAL. 2012. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/houblon-humulus-lupulus.html [cité avr 2023].

170. Min B, Ahn Y, Cho HJ, Kwak WK, Suh HJ, Jo K. GABAA Receptor-Mediated Sleep-Promoting Effect of Saaz–Saphir Hops Mixture Containing Xanthohumol and Humulone. Molecules. 2021;26(23):7108.

171. Benkherouf AY, Eerola K, Soini SL, Uusi-Oukari M. Humulone Modulation of GABAA Receptors and Its Role in Hops Sleep-Promoting Activity. Front Neurosci. 2020;14:594708.

172. Franco L, Bravo R, Galan C, Rodriguez AB, Barriga C, Cubero J. Effect of non-alcoholic beer on Subjective Sleep Quality in a university stressed population. Acta Physiol Hung. 2014;101(3):353-61.

173. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodríguez AB, Barriga C, Romero E, et al. The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. PLoS One. 2012;7(7):e37290.

174. Guadagna S, Barattini DF, Rosu S, Ferini-Strambi L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020:e3792390.

175. VIDAL. Phytothérapie : Passiflore. VIDAL. 2012. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html [cité avr 2023].

176. Bruni O, Ferini-Strambi L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. Nutrients. 2021;13(2):530.

177. Kim GH, Yi SS. Chronic oral administration of Passiflora incarnata extract has no abnormal effects on metabolic and behavioral parameters in mice, except to induce sleep. Lab Anim Res. 2019;35(31).

178. Kim M, Lim HS, Lee HH, Kim TH. Role Identification of Passiflora Incarnata Linnaeus: A Mini Review. J Menopausal Med. 2017;23(3):156-9.

179. VIDAL. Phytothérapie : Mélisse. VIDAL. 2012. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html [cité avr 2023].

180. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. Mediterr J Nutr Metab. 2011;4(3):211-8.

181. Soltanpour A, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Heidari MR. Effects of Melissa officinalis on anxiety and sleep quality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A double-blind randomized placebo controlled trial. European Journal of Integrative Medicine. 2019;28:27-32.

182. Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. Clin Nutr ESPEN. 2018;26:47-52.

183. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, et al. Behavioural effects of the American traditional plant Eschscholzia californica: sedative and anxiolytic properties. Planta Med. juin 1991;57(3):212-6.

184. Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, Guinobert I, Guilbot A, Beck M, et al. A combination of Eschscholtzia californica Cham. and Valeriana officinalis L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. J Tradit Complement Med. 2019;10(2):116-23.

185. Abdullahzadeh M, Matourypour P, Naji SA. Investigation effect of oral chamomilla on sleep quality in elderly people in Isfahan: A randomized control trial. J Educ Health Promot. 2017;6:53.

186. CNOP. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD). Ordre National des Pharmacien. 2022. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-cbd [cité avr 2023].

187. Museum national d'Histoire naturelle. Cannabis sativa L., 1753 - Chanvre cultivé, Zamal, Amale, Gandia, Chanvre [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2023. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr

188. Vaugrente A, Perier-Dulhoste M. Vente de CBD (infographie) – Enquête mystère en pharmacie et en magasin. www.quechoisir.org. 2022. Disponible sur: https://www.quechoisir.org/actualite-vente-de-cbd-infographie-enquete-mystere-en-pharmacie-et-en-magasin-n103434/ [cité avr 2023].

189. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. J Cannabis Res. 2021;3(1):5.

190. Centres d'addictovigilance de Grenoble, Marseille et Paris. Que (devrait-on) savoir sur la pharmacologie du cannabidiol ? Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance. 2020;(13):1-2.

191. Palmieri G, Vadalà M, Corazzari V, Palmieri B. Insomnia treatment: a new multitasking natural compound based on melatonin and cannabis extracts. Clin Ter. 2022;173(1):91-6.

192. Kaul M, Zee PC, Sahni AS. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. Neurotherapeutics. 2021;18(1):217-27.

193. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. Perm J. 2019;23:18-041.

194. Her J, Cho MK. Effect of aromatherapy on sleep quality of adults and elderly people: A systematic literature review and meta-analysis. Complement Ther Med. 2021;60:102739.

195. Blackburn L, Achor S, Allen B, Bauchmire N, Dunnington D, Klisovic R, et al. The Effect of Aromatherapy on Insomnia and Other Common Symptoms Among Patients With Acute Leukemia. Oncol Nurs Forum. 2017;44(4):185-93.

196. Chantraine C. Tout savoir sur les plantes et les huiles essentielles. Bien-être & santé. 2015. 146 p.

197. Museum national d'Histoire naturelle. Lavandula angustifolia Mill., 1768 - Lavande à feuilles étroites, Lavande officinale, Lavande vraie. Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2023. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr [cité mai 2023]

198. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (Lavandula angustifolia) Essential Oil on Central Nervous System Targets. Front Pharmacol. 2017;8:280.

199. Chioca LR, Ferro MM, Baretta IP, Oliveira SM, Silva CR, Ferreira J, et al. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. J Ethnopharmacol. 2013;147(2):412-8.

200. Festy D. Ma Bible des huiles essentielles. Leduc; 2018. 538 p.

201. Karadag E, Samancioglu S, Ozden D, Bakir E. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. Nurs Crit Care. 2017;22(2):105-12.

202. Oshvandi K, Mirzajani Letomi F, Soltanian AR, Shamsizadeh M. The effects of foot massage on hemodialysis patients' sleep quality and restless leg syndrome: a comparison of lavender and sweet orange essential oil topical application. J Complement Integr Med. 2021;18(4):843-50.

203. Yap WS, Dolzhenko AV, Jalal Z, Hadi MA, Khan TM. Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. Sci Rep. 2019;9(1):18042.

204. Huile essentielle de lavandin super : propriétés et utilisation - Saint-Hilaire. https://sainthilairebio.com. 2023. Disponible sur: https://sainthilairebio.com/fr/info/22-lavandin-super [cité mai 2023].

205. Pokajewicz K, Czarniecka-Wiera M, Krajewska A, Maciejczyk E, Wieczorek PP. Lavandula x intermedia—A Bastard Lavender or a Plant of Many Values? Part II. Biological Activities and Applications of Lavandin. Molecules. 2023;28(7):2986.

206. Ayik C, Özden D. The effects of preoperative aromatherapy massage on anxiety and sleep quality of colorectal surgery patients: A randomized controlled study. Complement Ther Med. 2018;36:93-9.

207. McDonnell B, Newcomb P. Trial of Essential Oils to Improve Sleep for Patients in Cardiac Rehabilitation. J Altern Complement Med. déc 2019;25(12):1193-9.

208. Costa CARA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT(1A)-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. BMC Complement Altern Med. 2013;13:42.

209. Carvalho-Freitas MIR, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L. Biol Pharm Bull. 2002;25(12):1629-33.

210. Abbaspoor Z, Siahposh A, Javadifar N, Faal Siahkal S, Mohaghegh Z, Sharifipour F. The Effect of Citrus Aurantium Aroma on the Sleep Quality in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2022;10(2):86-95.

211. Citrus Aurantium Dulcis | Bienfaits et Utilisation de l'Orange Douce. https://sainthilairebio.com. 2023. Disponible sur: https://sainthilairebio.com/fr/info/47-orange-douce [cité mai 2023].

212. Citrus reticulata Blanco, Mandarinier (Flore mondiale). Pl@ntNet. 2023. Disponible sur: https://identify.plantnet.org [cité mai 2023].

213. Kwangjai J, Cheaha D, Manor R, Sa-Ih N, Samerphob N, Issuriya A, et al. Modification of brain waves and sleep parameters by Citrus reticulata Blanco. cv. Sai-Nam-Phueng essential oil. Biomed J. 2021;44(6):727-38.

214. Museum national d'Histoire naturelle. Chamaemelum nobile (L.) All., 1785 - Camomille romaine, Camomille noble, Orménide noble, Chamémèle noble. Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2023. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr [cité mai 2023].

215. Litsée citronnée : caractéristiques, bienfaits, vertus et propriétés. Naturactive. 2023. Disponible sur: https://www.naturactive.fr/plantes-actifs/litsee-citronnee [cité mai 2023].

216. Ren G, Zhong Y, Ke G, Liu X, Li H, Li X, et al. The Mechanism of Compound Anshen Essential Oil in the Treatment of Insomnia Was Examined by Network Pharmacology. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;2019:9241403.

217. Zhong Y, Zheng Q, Hu P, Huang X, Yang M, Ren G, et al. Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):306.

218. Laboratoires Omega Pharma France. Complexe Sommeil pour diffuseur PHYTOSUN arôms. www.phytosunaroms.com. 2023. [cité mars 2023]

219. Sahpaz S. Troubles du psychisme, pathologies du sportif, troubles rhumatismaux. UE 6 : Prise en charge globale pharmaceutique du patient - Module 2 : Automédication, auto-prescription et conseils; 2019; Université de Lille.

220. Villet S, Vacher V, Colas A, Danno K, Masson JL, Marijnen P, et al. Open-label observational study of the homeopathic medicine Passiflora Compose for anxiety and sleep disorders. Homeopathy. 2016;105(1):84-91.

221. Laboratoires Lehning. L72 Solution buvable en gouttes. www.lehning.com. 2023. [cité mars 2023].

222. Laboratoires Lehning. L72 Comprimé orodispersible (100). www.lehning.com. 2023. [cité mars 2023].

223. Boiron. SÉDATIF PC®, Médicament homéopathique pour états anxieux et émotifs - Traitement des troubles mineurs du sommeil. www.boiron.fr. 2023. [cité mars 2023].

224. Boiron. SÉDATIF PC® granules, Médicament homéopathique pour états anxieux et émotifs - Traitement des troubles mineurs du sommeil. www.boiron.fr. 2023. [cité mars 2023].

225. Coppola L, Montanaro F. Effect of a homeopathic-complex medicine on state and trait anxiety and sleep disorders: a retrospective observational study. Homeopathy. 2013;102(4):254-61.

226. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. Presse Med. 2018;47(11, Part 1):1003-9.

227. van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016;29:52-62.

228. De Rui M, Middleton B, Sticca A, Gatta A, Amodio P, Skene DJ, et al. Sleep and circadian rhythms in hospitalized patients with decompensated cirrhosis: effect of light therapy. Neurochem Res. 2015;40(2):284-92.

229. Kim WH, Joa KL, Kim CB, Lee HS, Kang SG, Jung HY, et al. The Effect of Bright Light Therapy on Sleep and Quality of Life in Patients With Poststroke Insomnia. Psychosomatic Medicine. 2022;84(1):123.

230. Réseau Morphée. Agenda de vigilance et de sommeil. 2009. Disponible sur: https://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf [cité janv 2023].

231. Meddispar. Tableau récapitulatif des conditions de délivrance des assimilés stupéfiants. CNOP; 2022. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance [cité janv 2023]

232. Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fm_-_echelle_ecab.pdf [cité févr 2023].

ufr3s faculté de pharmacie | Université de Lille

REÇU le 20 JUIN 2023 Rép:

# DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : MAUFFREY Rémi INE : 090602630JZ

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11/07/2023 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Allais

## Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

## Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

☒ Favorable ☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

☒ Je certifie que la thèse provisoire de M. MAUFFREY Rémi ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 30/05/2023

Signature :

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

## Avis du président du jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

☒ Favorable ☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/5/2023

Signature :

## Décision du Doyen

☒ Favorable ☐ Défavorable

Le 22/06/2023

Le Doyen

D. ALLORGE

Faculté de Pharmacie de Lille

*NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme*

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : MAUFFREY**
**Prénom : Rémi**

**Titre de la thèse :** Alternatives au zolpidem : rôle du pharmacien

**Mots-clés :** physiologie du sommeil, insomnie, troubles du sommeil, zolpidem, zopiclone, eszopiclone, benzodiazépines, antihistaminiques, antipsychotiques, antidépresseurs, agomelatine, orexine, alternatives, plantes, homéopathie, compléments alimentaires, mélatonine, aromathérapie, luminothérapie, thérapies cognitives et comportementales, conseils, agenda de sommeil, hygiène du sommeil

---

**Résumé :** La physiologie du sommeil est complexe et médiée par une multitude de processus étroitement liés entre eux. Elle fait appel à de nombreux neuromédiateurs mais aussi à des facteurs externes tels que la pression de sommeil ou le cycle d'alternance jour/nuit. La grande diversité des troubles du sommeil et des insomnies découle de la complexité de ces mécanismes, associés à des facteurs aggravants comme les mauvaises habitudes de coucher, le travail posté etc… Parmi les thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement de l'insomnie, le zolpidem est un analogue des benzodiazépines très régulièrement prescrit. Cependant, face à de nombreux cas d'abus et de détournement, ses conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées en 2017, pour lui attribuer le statut d'assimilé aux stupéfiants. Il existe par ailleurs de nombreuses alternatives possibles, aussi bien médicamenteuses que comportementales ou non médicamenteuses. Ce travail de thèse a ainsi pour objectif d'expliquer la physiologie du sommeil et de définir les insomnies, afin de resituer la place du zolpidem dans la thérapeutique. Son second objectif est de détailler les alternatives médicamenteuses possibles, ainsi que les alternatives non médicamenteuses, accessibles sans prescription. Ce travail s'intéresse enfin au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil, grâce à une étude menée au sein de l'officine.

---

**<u>Membres du jury</u> :**

**Président :** Professeur Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER
Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur :** Mme Sylvie SELOSSE,
Docteur en Pharmacie – Pharmacie Selosse à Emmerin