

Année universitaire 2012 - 2013

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Thibaud LAMOTTE

 n  le 23 Mars 1988   Saint Quentin (02)

soutenue publiquement le 27 novembre 2013

**Les troubles du sommeil chez la personne âgée :
 tat des lieux des thérapeutiques
et rôle du pharmacien à l'officine**

JURY :

Président : Mr Olivier DUVAL
Directeur : Mr Sébastien FAURE
Membres : Mme Jacqueline ALBIOL

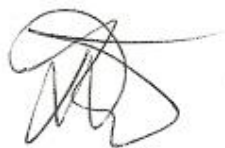




ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)Thibaud Lamotte.....
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un
document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation
des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer
toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :



Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

Liste des enseignants

Année Universitaire 2012-2013

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BASTIAT Guillaume	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLÈRE Nicolas	Pharmacologie
CORVEZ Pol	Sémiologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique
ÉVEILLARD Matthieu
FAURE Sébastien
FLEURY Maxime
GALLAND Françoise
GIRAUD Sandrine
GUILLET David
HELESBEUX Jean-Jacques
JOLIVET Jean-Paul
KHAN Mustayeen
LANDREAU Anne
LARCHER Gérald
LE RAY Anne-Marie
LICZNAR Patricia
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
PECH Brigitte
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

**PRCE (Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)**

GENARD Nicole
LECOMTE Stéphane

Disciplines

Chimie Analytique
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie Physiologie
Immunologie
Biophysique
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie Analytique
Chimie Organique
Biophysique
Chimie Générale et Minérale
Botanique
Biochimie Générale et Clinique
Valorisation des substances naturelles
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Management et gestion des organisations
de santé
Immunologie
Chimie
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

Anglais
Anglais

Remerciements

A mon directeur de thèse, Mr Sébastien Faure,

Maître de conférences à l'UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé de l'Université d'Angers,

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail,

Pour votre disponibilité et vos conseils ainsi que pour les corrections apportées à cette thèse,

Pour vos enseignements durant notre cursus universitaire.

A mon juge, Mr Olivier Duval,

Doyen de l'UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé de l'Université d'Angers,

Pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse,

Pour vos enseignements au cours de notre formation universitaire.

A mon juge et maître de stage, Mme Jacqueline Albiol,

Pharmacien à Angers,

Pour votre présence dans le jury de cette thèse,

Pour m'avoir permis de découvrir lors du stage officinal de six mois les différentes facettes du métier de pharmacien d'officine,

Pour votre confiance, votre gentillesse, votre humanité et vos nombreux encouragements,

Pour m'avoir donné l'envie d'acquérir ma propre officine,

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et en ma sincère gratitude.

A Mme Séverine Derbré, Maître de conférences à l'UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé de l'Université d'Angers,

Pour les nombreux conseils et les corrections apportées à la partie sur la phytothérapie et l'aromathérapie.

A Mme Brigitte Pech, Maître de conférences à l'UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé de l'Université d'Angers,

Pour la relecture de la partie sur l'homéopathie.

Au D^f d'Avigneau, chef du service de gériatrie au centre hospitalier de Cholet ainsi qu'au D^f Nicolet-Akhavan, médecin responsable des prescriptions à l'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes des cordeliers au centre hospitalier de Cholet,

Pour avoir pris le temps de répondre à mes questions.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu et donné la possibilité de faire les études de mon choix,

Pour vos encouragements et les nombreuses relectures,

Pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi,

Je vous suis infiniment reconnaissant !

A mes deux frères, Clément et Rémi, à ma famille ainsi qu'à mes amis d'Angers, d'Amiens ou de Saint-Quentin,

Pour tous ces bons moments passés ensemble,

Pour votre affection et vos encouragements,

C'est vous qui m'avez permis d'avancer et de retrouver le sourire dans les moments difficiles.

A mes collègues de travail : Astrid, Christelle, Claire, Dalila, Damien, Guillaume, Léonore, Mélanie, Sandra et Tatiana,

Pour votre bonne humeur et votre aide précieuse,

Travailler avec vous durant ces quelques années fût un réel plaisir.

Remerciement spécial à Delphine pour son soutien, son sourire et sa patience lors de la rédaction de cette thèse.

Table des matières

Introduction.....	15
Partie I - Le sommeil	16
1. Physiologie du sommeil.....	16
1.1 Constitution du sommeil	16
1.2 L'hypnogramme	18
1.3 La régulation du sommeil	19
1.4 Le besoin de sommeil.....	20
1.5 La régulation du sommeil.....	21
2. Modifications physiologiques avec le vieillissement.....	23
2.1 Modification qualitative et quantitative du sommeil	23
2.2 Altération du sommeil par les pathologies	24
a- La ménopause	24
b- Le syndrome d'apnée du sommeil	24
c- La maladie d'Alzheimer	25
d- Le syndrome des jambes sans repos.....	26
e- La maladie de Parkinson.....	26
3. Définition des troubles du sommeil	27
3.1 Différents troubles du sommeil.....	27
3.2 Définition et classification officielles des insomnies.....	28
4. Les cibles thérapeutiques du sommeil	29
4.1 Les récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique	29
a- L'acide γ -aminobutyrique.....	29
b- Différents récepteurs	30
4.2 Les récepteurs à l'histamine.....	32
4.3 Les autres classes médicamenteuses	34

Partie II - Thérapeutiques de référence	36
1. Amélioration de l'hygiène de vie et thérapies comportementales et cognitives	36
1.1 La modification des habitudes de vie	36
1.2 Les thérapeutiques comportementales et cognitives	38
a- Le contrôle du <i>stimulus</i>	38
b- La restriction de sommeil	39
2. Les benzodiazépines et apparentés	40
2.1 Historique	40
2.2 Structure et relation structure-activité des benzodiazépines	41
2.3 Mécanisme d'action	42
2.4 Pharmacocinétique	43
a- Absorption	43
b- Distribution	43
c- Métabolisme et élimination	44
2.5 Effets indésirables	44
2.6 Contre-Indications et précautions d'emploi	45
2.7 Classification	46
2.8 Consommation des benzodiazépines en France et en Europe	47
2.9 Les benzodiazépines apparentées	48
2.10 Réglementation	49
2.11 Les benzodiazépines chez les personnes âgées	50
3. Les molécules de seconde intention	51
3.1 Les antihistaminiques	51
a- La doxylamine	52
Indication, contre-indications et posologie	53
Effets secondaires et interactions médicamenteuses	53
b- L'hydroxyzine	54
Indication, contre-indications et posologie	54
Pharmacocinétique	55

Effets secondaires et interactions médicamenteuses.....	55
3.2 Les autres molécules sédatives	55
4. Les thérapeutiques de référence chez la personne âgée	56
4.1 Prise en charge selon les traitements et les affections du patient	57
4.2 Prise en charge selon l'âge du patient	58
4.3 Prescription d'un hypnotique.....	59
4.4 Le choix de l'hypnotique	60
4.5 Amélioration des prescriptions d'hypnotiques en France	61
Partie III - Les thérapeutiques alternatives et le rôle du pharmacien à l'officine	62
1. Phytothérapie.....	62
1.1 Règlementation	63
1.2 Les sources d'information	64
1.3 Plantes utilisées dans les troubles du sommeil légers	65
a- La valériane	65
b- Passiflore	69
c- Plantes utilisées pour atténuer les symptômes du stress	72
L'aubépine	72
La mélisse	75
d- Les autres plantes	77
Eschscholtzia	77
Tilleul	78
Houblon	78
Ballote.....	79
2. Aromathérapie	79
2.1 Utilisation	80
2.2 Règlementation	80
2.3 Toxicité	81
2.4 Exemples d'huiles essentielles aux propriétés calmantes	82

3. L'homéopathie	82
3.1 Réglementation	83
3.2 Intérêts	83
3.3 Historique et principes de l'homéopathie.....	84
3.4 Méthodes de dilution	85
3.5 Critiques	86
3.6 L'homéopathie et les troubles du sommeil.....	87
a- Problèmes d'endormissement	87
b- Décalage horaire	88
c- Réveils nocturnes.....	88
d- Réveils prématurés.....	88
e- Insomnies dues à l'anxiété	89
4. Conseils du pharmacien	89
4.1 Le pharmacien d'officine, un acteur clé	90
4.2 Plainte d'insomnie chez une personne âgée.....	90
4.3 Modalité d'arrêt des benzodiazépines.....	92
5. Schéma thérapeutique à l'officine	93
Conclusion	96
Bibliographie	97
Annexes	110
Annexe n°1 : Communication HAS à destination des médecins pour l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine ou apparentés	110
Annexe n°2 : Communication HAS à destination des médecins en cas de plainte chronique d'un patient très âgé pour un trouble du sommeil	111
Annexe n°3 : Enquête sur les troubles du sommeil à destination des médecins	112
Annexe n°4 : Enquête sur les troubles du sommeil à destination des patients.....	114

Table des figures

Figure 1 - Hypnogramme d'un adulte sans problème de sommeil.....	18
Figure 2 - Illustration des relations théoriques entre production de mélatonine, température corporelle et sécrétion de cortisol au cours de la journée chez trois patients	22
Figure 3 - Relations entre maladie d'Alzheimer et troubles du sommeil.....	25
Figure 4 - Structure de l'acide γ -aminobutyrique.....	29
Figure 5 - Synthèse de l'acide γ -aminobutyrique à partir de l'acide glutamique par l'acide glutamique décarboxylase	30
Figure 6 - Structure tridimensionnelle du récepteur à l'acide γ -aminobutyrique de type A vu de haut et de côté avec localisation des sites de fixation des différents agonistes.....	31
Figure 7 - Structure du récepteur à l'acide γ -aminobutyrique de type B	32
Figure 8 - Structure de l'histamine.....	33
Figure 9 - Structure du chlordiazépoxyde	40
Figure 10 - Structure du noyau 5-phényl-1,4-benzodiazépine	41
Figure 11 - Structure du flumazénil	43
Figure 12 - Structure du zopiclone	48
Figure 13 - Structure du tartrate de zolpidem.....	49
Figure 14 - Structures de l'acide barbiturique et du phénobarbital	51
Figure 15 - Structure de la cétirizine	52
Figure 16 - Structure du succinate de doxylamine	53
Figure 17 - Structure de l'hydroxyzine	54
Figure 18 - Les causes des troubles du sommeil liés à l'âge	58
Figure 19 - <i>Valeriana officinalis</i> L. <i>Valerianaceae</i>	65
Figure 20 - <i>Passiflora incarnata</i> L. <i>Passifloraceae</i>	70
Figure 21 - <i>Crataegus laevigata</i> Poir., <i>Rosaceae</i>	73
Figure 22 - <i>Melissa officinalis</i> L. <i>Lamiaceae</i>	75
Figure 23 - Structures de cinq furanocoumarines.....	81
Figure 24 - Exemple de schéma de Hering : <i>Gelsemium sempervirens</i>	85
Figure 25 - Schéma de dilution homéopathique par la méthode hahnemannienne	86
Figure 26 - Arbre décisionnel lors d'une plainte d'insomnie chez une personne âgée à l'officine	95

Table des tableaux

Tableau 1 - Les différents types de récepteur à l'histamine.....	33
Tableau 2 - Demi-vie des anxiolytiques commercialisés en France	46
Tableau 3 - Demi-vie des hypnotiques commercialisés en France	47
Tableau 4 - Comparaison de l'allopathie avec la phytothérapie et l'homéopathie.....	91

Liste des abréviations

ADP : Adénosine diphosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ATP : Adénosine triphosphate

CH : Centésimale hahnemannienne

CYP : Cytochromes P₄₅₀

DER : *Drug extract ratio*

EEG : Electro-encéphalogramme

EFSA : *European food safety authority*

EHPAD : Etablissements d'hébergement pour personne âgées dépendantes

EMA : *European medicines agency*

EMCDDA : *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

EMG : Electro-myogramme

EOG : Electro-oculogramme

ESCOP : *European scientific cooperative on phytotherapy*

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HAS : Haute autorité de santé

HPMC : *Committee on herbal medicinal products*

ICSD : *International classification of sleep disorders*

INSV : Institut national du sommeil et de la vigilance

LCR : Liquide céphalo rachidien

MWE : Maladie de Willis-Ekbom

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OICS : Organe international de contrôle des stupéfiants

REM : *Rapid eye movement*

SAHOS : Syndrome d'apnées-hypopnées obstructive du sommeil

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

TCC : Thérapies comportementales et cognitives

TNF : *Tumor necrosis factor*

TSH : *Thyroid stimulating hormone*

Introduction

Le sommeil, qui représente environ un tiers de la vie, varie en quantité et en qualité d'une personne à l'autre en fonction de l'environnement, des habitudes de vie ou de l'âge. La retraite marque bien souvent la fin de la contrainte de l'heure de lever, ce qui est facteur d'une dette de sommeil plus faible ; mais paradoxalement, les personnes de plus de 50 ans se plaignent autant de troubles du sommeil et consomment plus de psychotropes que le reste de la population même si l'apparition de comorbidités avec l'âge tend à augmenter les plaintes pour insomnie. C'est ce qu'indique le dernier sondage commandé par l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV) à l'occasion de la journée du sommeil en mars 2010 (INSV, 2010), qui précise que la plupart du temps, ces personnes passent globalement plus de temps allongées dans leur lit, mais à contrario, la durée d'endormissement s'accroît et réduit ainsi celle du sommeil.

L'âge n'est donc pas le principal critère pour définir une « personne âgée ». Il n'existe d'ailleurs pas de définition légale de ce terme : selon les sources, cette catégorie regroupe des populations âgées de plus de 60, de 70 ou de 80 ans. Il est donc plus pertinent d'y inclure les patients de plus de 60 ans atteints de pathologies chroniques ainsi que ceux ayant des fonctions physiologiques diminuées (métabolisme, élimination, cognitive...). Ces personnes sont pour la plupart victimes de troubles du sommeil qui se manifestent surtout par des insomnies pour lesquelles le traitement proposé est bien souvent un somnifère. Malgré les recommandations visant à réduire les prescriptions, la France figure parmi les pays d'Europe les plus consommateurs d'hypnotiques alors que ces molécules présentent de nombreux effets indésirables, en particulier l'augmentation du risque de chute chez la personne âgée. Pourtant, les thérapeutiques alternatives se développent et offrent la possibilité au pharmacien de conseiller des traitements efficaces qui entraînent peu d'effets secondaires lorsqu'ils sont utilisés à bon escient.

Après un rappel sur la physiologie du sommeil, nous présenterons les modifications liées à l'âge et les cibles thérapeutiques induisant le sommeil. Nous détaillerons ensuite les thérapeutiques non médicamenteuses et les différentes classes d'hypnotiques. Nous développerons enfin le rôle du pharmacien d'officine avec notamment le conseil des principales thérapeutiques alternatives et les modalités d'arrêt d'une benzodiazépine.

Partie I - Le sommeil

Le sommeil fait partie intégrante de la vie, la meilleure preuve étant que tous les oiseaux et les mammifères présentent une phase d'éveil et une autre de repos dont les durées respectives varient fortement d'une espèce ou d'une sous-espèce à l'autre (Campbell et al., 1984). Chez l'homme, la phase de repos est programmée pour avoir lieu la nuit et représente environ un tiers de la vie.

1. Physiologie du sommeil

(Vandekerckhove et al, 2011 ; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 2012 ; Clément et al, 2006)

Même si toutes les fonctions d'une phase de repos ne sont pas encore clairement établies, la constitution de cette dernière ainsi que les mécanismes de transition entre les phases d'éveil et de sommeil sont bien connus.

1.1 Constitution du sommeil

Le sommeil, caractérisé par la suspension réversible, périodique et naturelle de la conscience, est composé d'une succession de 4 à 5 cycles d'une durée moyenne de 90 à 120 minutes chacun, cet enchaînement est précédé d'une phase d'endormissement (Silverthorn, p.292-295, 2007 ; Vander et al, p.247-251, 2009 ; Ladislav, p.202-204, 1989).

Cet enchaînement de cycle caractérise un sommeil monophasique qui s'oppose au repos polyphasique que l'on retrouve en particulier chez les rongeurs. Chaque cycle comporte les 4 stades suivants dans l'ordre, selon la classification de l'*American Academy of Sleep Medicine* parue en 2007 (Blain et al, 2010) :

- Somnolence/Endormissement : passage de l'éveil au sommeil, réduction de la vigilance et du tonus musculaire, réveil facile par le moindre bruit. C'est une phase très courte (moins de 5% du sommeil) ;

- sommeil lent léger : occupe la moitié de la phase de repos, réveil de moins en moins possible ;
- sommeil lent profond : le réveil est rendu difficile par l'insensibilisation du cerveau aux *stimuli* extérieurs ;
- sommeil paradoxal : activité cérébrale intense, les muscles du corps (mis à part ceux des yeux) sont atoniques, réveil facile durant ce stade qui représente un quart du sommeil total.

L'évolution de l'activité électrique de l'encéphale, des yeux et des muscles marque le passage d'un stade à l'autre. Ainsi, les trois premiers font partie du sommeil à onde lente (« sommeil lent ») qui se caractérise sur un EEG par des ondes, appelées delta, de grande ampleur mais de basse fréquence. Le tonus musculaire est encore présent puisque l'on peut observer au cours de cette période des mouvements du corps sans que la personne endormie n'en ait conscience. C'est lors du sommeil lent que les somnambules vont se déplacer durant plusieurs minutes à quelques heures dans leur environnement proche mais sont incapables de se rappeler lors de leur réveil le chemin qu'ils ont parcouru. Lors du sommeil lent profond, le tonus musculaire et la pression artérielle diminue ; l'activité cérébrale et les fonctions cardiaque et respiratoire fonctionnent alors au ralenti : cette période de repos profond correspond au sommeil réparateur et sa durée se réduit de cycle en cycle jusqu'à disparaître en fin de nuit.

Lors du stade IV, le corps est décontracté à l'exception des yeux qui présentent des mouvements rapides. L'EEG montre une activité d'éveil (ondes de haute fréquence et d'amplitude faible) et la consommation d'oxygène par le cerveau est supérieure à celle d'une personne éveillée, c'est la raison pour laquelle ce stade du sommeil est appelé sommeil paradoxal ou stade REM (pour *rapid eye movement*). Contrairement au sommeil lent (qualifié de non-REM), les neurones moteurs des muscles squelettiques sont tous inhibés par le cerveau à l'exception des muscles qui contrôlent la respiration et le mouvement des yeux ce qui empêche tout somnambulisme. C'est lors de cette phase qu'ont lieu la plupart des rêves. On note enfin une augmentation et une variabilité importante de la pression artérielle et des fréquences cardiaque et respiratoire ainsi qu'une diminution de la température corporelle de près d'un degré, cette dernière atteignant un minimum entre 3 et 4 heures du matin.

1.2 L'hypnogramme

Il s'agit d'une représentation du déroulement de la nuit réalisée à partir des données des EEG, électro-oculogramme (EOG) et électro-myogramme (EMG). Il permet de visualiser les différents états du sommeil (*figure 1*) : durées des cycles et de chaque phase, nombre d'éveils...

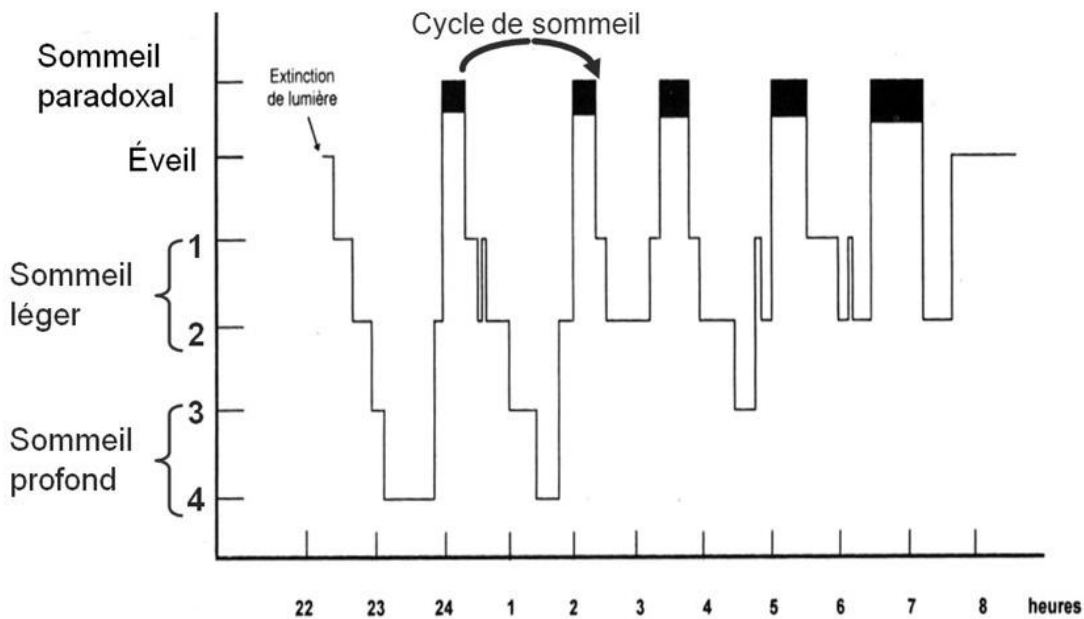


Figure 1 - Hypnogramme d'un adulte sans problème de sommeil
(d'après Vernet, 2010)

La durée moyenne d'une nuit est de sept heures et demie, la première demi-heure voit le dormeur passer de l'état d'éveil au sommeil lent profond. Sur un EEG, les ondes deviennent plus amples et plus lentes. Le dormeur repasse ensuite par le sommeil lent léger puis par le sommeil paradoxal pendant quelques minutes. Un autre cycle commence alors avec le sommeil lent léger puis le sommeil lent moyen et le sommeil lent profond ... et ainsi de suite, jusqu'au réveil. Durant la nuit, la durée de chaque stade varie : en début de nuit, le sommeil paradoxal, qui représente 20 à 25% du temps total de sommeil, est très court (quelques minutes par cycle). Cette partie du cycle va prendre de plus en plus de place à partir du 3^{ème} cycle pour atteindre la moitié du temps en fin de nuit. Le sommeil lent profond occupe quant à lui une large période des 2 premiers cycles mais tend à disparaître à partir du 3^{ème} cycle. Au cours de la nuit, des micros réveils vont avoir lieu mais le sommeil n'est pas pour autant perturbé : le dormeur n'en a pas de souvenir et ces réveils sont normaux.

1.3 La régulation du sommeil

Le sommeil est naturellement induit par la hausse de la concentration dans le sang de mélatonine (N-acétyl-5 méthoxytryptamine) qui est produite dans la glande pinéale grâce à une enzyme, la N-acétyl-transférase, dont l'activité est inhibée par la lumière. La synthèse atteint ainsi un pic entre 2 et 4 heures du matin et est bloquée en journée par la lumière reçue par les yeux pour recharger les stocks de sérotonine qui est le précurseur de la mélatonine. Cette hormone permet donc de synchroniser l'horloge biologique avec le reste de l'organisme pour que le besoin de sommeil se fasse ressentir la nuit (The European Food Information Council, en ligne ; Touitu, 2008).

Même si l'on ne connaît pas encore toutes les fonctions d'une phase de repos quotidienne pour l'organisme et le cerveau, ce sont principalement les études sur la privation de sommeil qui indiquent les fonctions et l'importance du sommeil :

- réparation tissulaire et croissance, avec un risque important d'obésité en cas de sommeil trop court (Rasmussen et al, 2008) ;
- système immunitaire : de nombreuses études font ainsi état d'un affaiblissement des principales lignées immunitaires associé à un risque d'infection plus important en cas de restriction ou d'altération du sommeil. Dormir permet donc de mieux se défendre contre les infections (Gamaldo et al, 2012 ; Wilder-Smith et al, 2013 ; Huang et al, 2013) ;
- mémoire : la diminution de l'activité cérébrale au cours du sommeil à ondes lentes permet de mettre en mémoire les apprentissages de la journée en réorganisant les connexions neuronales créées. Le transfert de la mémoire acquise dans la journée (mémoire de moyen terme) à celle de long terme compacte et réassemble les souvenirs pour conserver la capacité de mémorisation du cerveau, c'est le phénomène de réduction d'échelle (Tononi et al, 2006). Sans cette réorganisation, la capacité d'apprentissage serait très vite limitée.

Le sommeil permet également de rêver (Nir et al, 2010) : après une phase de repos durant le sommeil lent profond, le cerveau reprend une activité importante, similaire à celle de l'éveil, et assemble les émotions et images de la journée avec les souvenirs de la mémoire : les événements de la journée sont classés par rapports aux souvenirs ce qui permet de les mémoriser à long terme. Les situations ainsi créées sont la plupart du temps très éloignées de

la réalité puisque que le visage d'une personne peut être posé sur le corps d'une autre. Bien que la plus grande partie des rêves n'ait pas de fonction particulière, certains illustrent le ressenti du sujet face à un événement stressant, surprenant ou joyeux.

1.4 Le besoin de sommeil

Ce besoin est déterminé par la quantité de sommeil dont la personne a besoin pour se sentir en forme le lendemain : certaines ne requièrent que 5 heures alors que d'autres doivent dormir plus de 9 heures chaque nuit. Cette différence s'explique par le mode de vie et l'activité diurne mais aussi par les gènes de la personne qui vont commander la production de certaines hormones ou neurotransmetteurs ayant une influence sur le sommeil.

Parmi les molécules favorisant l'éveil, on retrouve :

- le cortisol ou hydrocortisone qui est une hormone stéroïdique produite par les glandes surrénales à partir de la deuxième moitié de la nuit. Le pic de concentration se situe entre 8 et 10 heures ;
- le glutamate, un acide aminé excitateur, qui peut être produit par le corps ou trouvé dans l'alimentation. C'est un précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui peut exercer son action excitatrice en se fixant directement sur les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ;
- la plupart des neurotransmetteurs : acétylcholine, noradrénaline, histamine, dopamine, sérotonine (même si chez l'Homme, l'inhibition de la synthèse de sérotonine peut conduire à une insomnie durant quelques jours) ;
- les hypocrétines ou orexines, neuropeptides découverts en 1998, qui seraient impliquées dans le comportement alimentaire en induisant l'appétit et dans la régulation de l'éveil en corrélant satiété et inhibition des neuromédiateurs excitateurs en cas de repas riche en glucose. Elles coordonneraient ainsi les différentes substances produites au cours de l'éveil en fonction de la prise alimentaire ce qui expliquerait en partie le besoin de somnoler après un repas riche en glucides.

L'évolution des taux de ces régulateurs de l'éveil dans la circulation générale va commander l'activité des différents organes et en particulier celle du cerveau.

1.5 La régulation du sommeil

Il existe trois principaux mécanismes de régulation du sommeil : homéostatique, circadien et ultradien. Le premier est simple à exprimer : le besoin de sommeil augmente lors de l'éveil et diminue pendant le sommeil. Cela sous-entend donc qu'une ou plusieurs substances inductrices de sommeil s'accumulent durant l'éveil et que leur concentration diminue pendant le repos. C'est au début du XXe siècle que les scientifiques ont évoqué pour la première fois la présence d'un facteur inducteur du sommeil. Ils ont en effet démontré que l'injection de liquide céphalo rachidien (LCR) de chiens privés de sommeil à des chiens « normaux » les faisait dormir. L'avancée des techniques de recherche a permis de préciser cette hypothèse : la libération de neurotransmetteurs excitateurs durant l'éveil induit une forte activité corticale associée à la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) dont la dégradation entraîne la production d'adénosine diphosphate (ADP) qui s'accumule au niveau cérébral. L'ADP inhibe progressivement l'activité des neurones cholinergiques au fur et à mesure que son taux augmente. La caféine est d'ailleurs un antagoniste de l'adénosine ce qui lui confère ainsi son activité stimulante.

D'autres inducteurs du sommeil sont des modulateurs de la réponse immunitaire : le *tumor necrosis factor* (TNF) alpha, l'interleukine-1 ou l'interféron, ce qui tendrait à montrer que le besoin de sommeil augmente dès que le corps éprouve le besoin de se défendre lors de maladie. L'éveil provoque aussi sa propre inhibition par le biais des neurones GABAergiques des noyaux pré optique qui sont activés par les décharges successives des neurones sérotoninergiques du système du raphé. Les neurones du GABA vont ensuite inhiber les fonctions de l'éveil (fonctionnant avec les monoamines et l'acétylcholine). C'est donc bien l'éveil qui induit le sommeil.

La régulation circadienne, aussi connue sous le nom d'horloge interne, organise le rythme de production des différentes hormones et substances endogènes régissant les différentes fonctions du corps humain, dont l'éveil et le sommeil. Ce cycle est d'environ 24 heures et 30 minutes (« circa » presque et « dies » jour) en l'absence de synchronisation extérieure. Ce mécanisme permet de calquer le rythme des fonctions de l'organisme humain sur le rythme du jour et de la nuit puisque l'Homme a une activité diurne, son repos ayant lieu la nuit. Les expériences de privation de lumière extérieure ont montré que le cycle était décalé d'un quart d'heure chaque jour ce qui tend à prouver que le soleil est indispensable à la synchronisation de l'horloge interne. Ce décalage explique par ailleurs qu'il est plus simple lors d'un changement d'heure ou de fuseau horaire, de reculer le rythme d'une heure (et donc

de passer transitoirement par un cycle de 25 heures) plutôt que l'inverse. Le rythme circadien régule notamment la température du corps et la production de certaines substances endogènes liées au sommeil : le cortisol qui stimule l'éveil et la mélatonine qui entraîne le sommeil (figure 2).

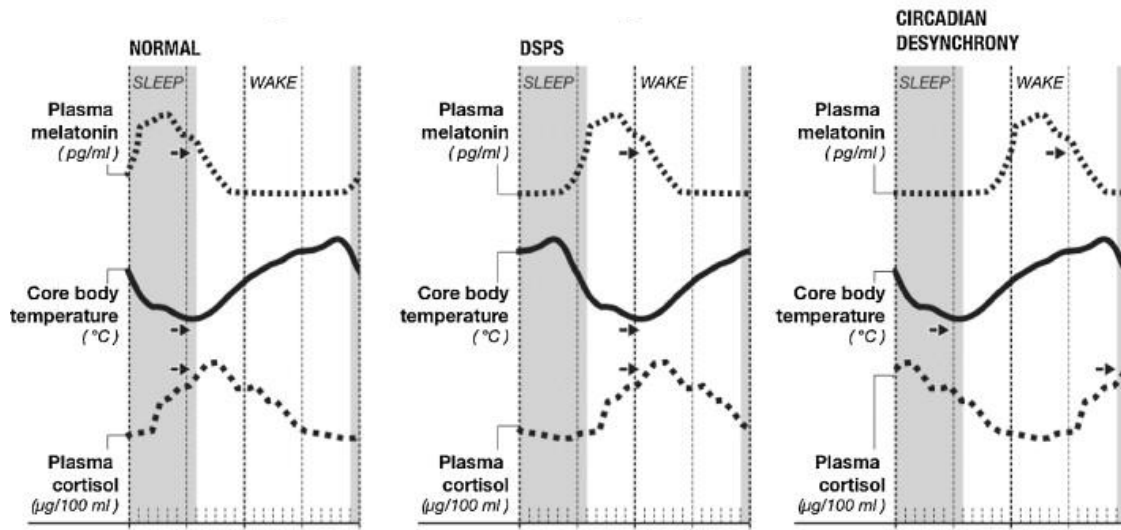


Figure 2 - Illustration des relations théoriques entre production de mélatonine, température corporelle et sécrétion de cortisol au cours de la journée chez trois patients

(d'après Glickman, 2010)

NB : DSPPS = syndrome du sommeil retardé (*Delayed Sleep-Phase Syndrome*)

L'alternance éveil/sommeil est en relation directe avec l'alternance du jour et de la nuit, ce qui explique les facilités à s'endormir ou à être éveillé en fonction de l'heure : il est plus difficile de rester éveillé entre minuit et cinq heures que le reste de la journée. La réciproque se vérifie elle aussi : l'endormissement se fait plus facilement à partir de 22 heures. Lorsque ce rythme circadien est désynchronisé ou retardé à cause, par exemple, d'un travail qui nécessite un éveil nocturne, les fonctions métaboliques qui coordonnent éveil et sommeil sont elles aussi perturbées.

La dernière régulation du sommeil se présente elle aussi sous la forme d'un cycle : le rythme ultradien qui, comme son nom l'indique, a une fréquence supérieure au rythme circadien. Chez l'Homme, ce cycle dure environ 90 minutes pour le sommeil et conditionne la capacité de l'organisme à passer de l'éveil au sommeil. Lors de difficultés pour s'endormir, il est préférable d'attendre un nouveau début de cycle en occupant le temps par une activité calme (lecture, mots croisés...) plutôt que de tenter de trouver le sommeil en s'énervant.

2. Modifications physiologiques avec le vieillissement

Comme pour la plupart du corps humain, le sommeil se modifie peu à peu avec l'âge. Un nouveau-né passe la plupart de ses journées à dormir avec seulement 4 heures d'éveil par jour au cours de la première semaine de vie puis 8 heures dès le premier mois. A 1 an, la durée du sommeil passe à 14 heures par jour puis se réduit de 25% à 5 ans (Naître et grandir, en ligne).

Par la suite, les besoins en sommeil sont très peu inférieurs à ceux d'un adulte jeune mais les habitudes de vie et l'activité au cours de la journée ne sont pas équivalentes (Blain et al, 2010).

2.1 Modification qualitative et quantitative du sommeil

De nombreuses personnes âgées se plaignent de somnolence diurne et connaissent dans le même temps des difficultés à s'endormir. Le temps passé dans le lit augmente avec l'âge mais la durée réelle de sommeil baisse, notamment à cause de l'allongement de l'endormissement, du manque d'activité physique et d'une sieste trop longue qui diminuent artificiellement les besoins en sommeil. Les réveils nocturnes sont par ailleurs plus nombreux et fragmentent le sommeil (Institut National du Sommeil et de la Vigilance, 2010).

Bien que la majorité des adultes ait besoin de 7 à 8 heures de sommeil chaque nuit, certaines personnes dorment moins parce qu'elles ont des besoins en sommeil moindres ou par contrainte (environnement bruyant, rythme professionnel astreignant ou troubles du sommeil). Cette modification quantitative des heures de sommeil sur 24 heures est accompagnée d'un changement qualitatif au niveau de la structure des cycles du sommeil.

Avec l'âge, le sommeil lent profond, présent dans les 3 premiers cycles d'un adulte jeune, diminue peu à peu au profit du sommeil lent léger et tend à disparaître après 70 ans ce qui augmente le risque de réveil nocturne causé par un bruit ou un mouvement du conjoint. Les cycles ont toujours une durée d'environ 90 minutes mais les éveils inter-cycles peuvent être gardés en mémoire de manière plus fréquente que chez un adulte jeune qui aura tendance à avoir oublié ces micro-éveils le lendemain matin. Certaines personnes ont la sensation de ne pas avoir fermé l'œil de la nuit alors qu'il s'agit d'éveils de quelques minutes, gardés en mémoire, qui fragmentent le sommeil et le rendent moins réparateur.

Des études (Wolkove et al, 2007) ont démontré que les niveaux plasmatiques de mélatonine retrouvés chez les patients âgés étaient deux fois moins élevés que chez l'adulte jeune, ce qui pourrait contribuer à l'augmentation des plaintes d'insomnies avec l'âge.

2.2 Altération du sommeil par les pathologies

La principale modification liée à l'âge reste, à l'évidence, l'apparition de pathologies, notamment neurologiques, ou de phénomènes physiologiques liés au vieillissement (Giordanella, 2006).

a- La ménopause

Même si elle intervient en général entre 50 et 55 ans, la ménopause est une cause importante de troubles du sommeil. La chute des œstrogènes peut notamment provoquer des bouffées de chaleur qui induisent une nervosité. Cette irritabilité n'est que provisoire mais peut se cumuler à une déprime passagère due aux changements psychologiques qui interviennent pour la femme (arrêt de la fertilité et départ des enfants). Par conséquent, la ménopause est souvent à l'origine de difficultés d'endormissement ou de réveils nocturnes nombreux. Bien qu'elle explique en grande partie pourquoi les femmes sont plus touchées que les hommes, la ménopause cause beaucoup moins de troubles du sommeil que les pathologies neurologiques (Caducee.net, en ligne ; Medipedia, en ligne).

b- Le syndrome d'apnée du sommeil

Ce syndrome est une cause fréquente de troubles du sommeil secondaires à une pathologie, tout comme la maladie de parkinson, les démences (notamment maladie d'Alzheimer) et le syndrome des jambes sans repos (Godard et al, 2010).

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est majoré par le surpoids et touche plus d'une personne sur trois après 70 ans mais est rarement diagnostiqué alors qu'il n'engendre pas que des répercussions sur le sommeil : hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral...

En plus d'une forte somnolence diurne, ce syndrome se caractérise par une apnée de plus de dix secondes ou un flux respiratoire très faible qui ne permet pas de maintenir l'oxygénation de l'hémoglobine, appelé hypopnée. Le nombre d'apnée ou hypopnée détermine la sévérité de la pathologie : il s'agit d'un SAS léger (ou syndrome d'apnées-

hypopnées obstructives du sommeil - SAHOS) lorsqu'il y en a plus de cinq par heure de sommeil, modéré entre 15 et 30 par heure et sévère au-delà de 30. La reprise de la respiration est la plupart du temps associée à un éveil bref qui entraîne tout de même un sommeil plus léger et moins efficace. Alors que les patients ont bien souvent l'impression d'avoir bien dormi, leur réveil est difficile et leur hypnogramme montre que le sommeil a été très perturbé.

c- La maladie d'Alzheimer

Cette maladie qui regroupe le plus grand nombre d'études et d'analyses sur les liens entre démence et troubles du sommeil : publiée début 2013, une étude américaine (Ju et al, 2013) a été réalisée sur un panel de 142 personnes âgées de 45 à 75 ans pendant deux ans et a mis en évidence un lien entre la qualité du sommeil et la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau, elles-mêmes à l'origine de la démence (*figure 3*).

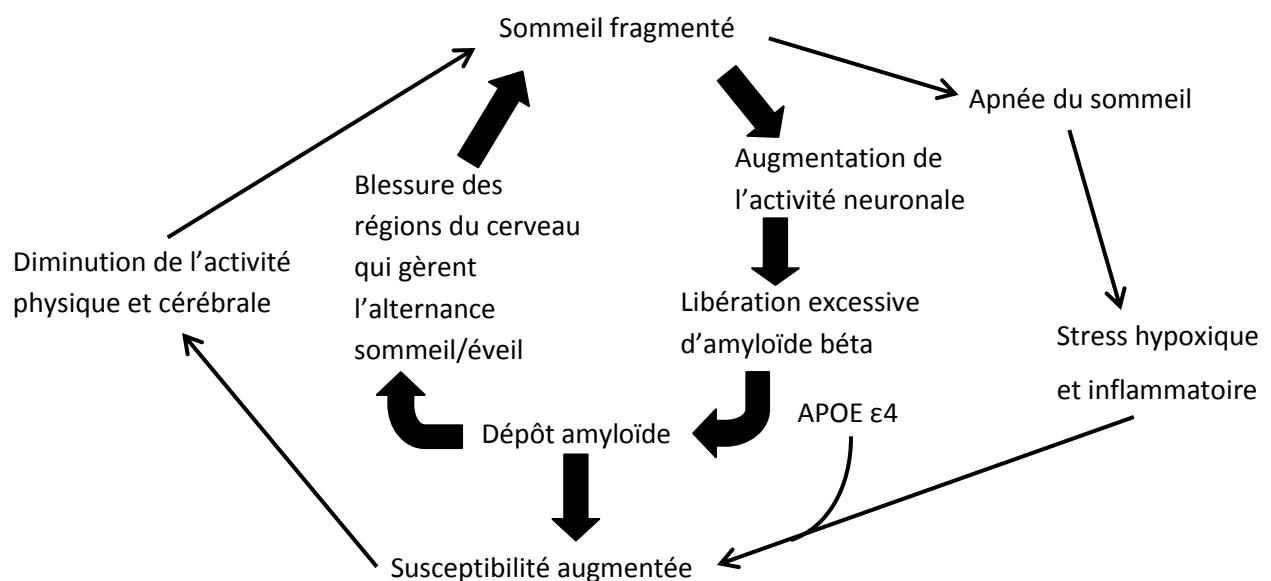


Figure 3 - Relations entre maladie d'Alzheimer et troubles du sommeil

(d'après Ju et al, 2013)

NB : APOE ε4 : gène identifié comme facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer

Le professeur Bernard Bégaud a publié en septembre 2012 dans le *British Medical Journal* une étude sur le lien entre benzodiazépines et maladie d'Alzheimer sans prouver que les premières étaient à l'origine de la démence (Billioti de Gage et al, 2012). Il apparaît en effet que les troubles de la durée et de la qualité du sommeil sont des signes annonciateurs de la démence. La prise de somnifère (et en particulier de benzodiazépines) est donc pour la grande majorité des personnes une conséquence (HAS, 2009 ; Douglas, en ligne ; Onen et al, 2003).

d- Le syndrome des jambes sans repos

La maladie de Willis-Ekbom (MWE), surnommée syndrome des jambes sans repos, est elle aussi à l'origine de troubles du sommeil. Ce syndrome touche environ 3% de la population française (Association France Ekbom, en ligne) et provoque des picotements, des démangeaisons ou des décharges électriques dans les jambes et parfois dans les bras. Lorsque ces manifestations apparaissent, la personne doit bouger ses jambes ou se lever et marcher quelques minutes pour les faire disparaître ce qui altère considérablement le sommeil. Les carences en fer, la grossesse, certaines neuropathies et l'insuffisance rénale augmentent le risque d'apparition de ce syndrome qui peut être parfois d'origine iatrogène (Medipedia, en ligne).

e- La maladie de Parkinson

Les patients atteints de la maladie de parkinson sont eux aussi touchés, plus particulièrement par des troubles du sommeil paradoxal, c'est-à-dire lors de la courte période pendant laquelle se déroulent les rêves. La personne se met en effet à vivre ses rêves et peut manifester des mouvements violents plus ou moins contrôlés. Habituellement paralysés chez les dormeurs sains, les muscles sont fonctionnels chez les parkinsoniens durant le sommeil paradoxal. Bien souvent, les conjoints sont contraints de dormir séparément pour éviter les coups.

Ces troubles du comportement durant le sommeil paradoxal ont pour double origine le dérèglement du contrôle des muscles dû à la maladie et les traitements utilisés, notamment par la L-dopa, pour lutter contre les blocages musculaires dans la journée (Medipedia, en ligne ; Société Canadienne du Sommeil, en ligne ; Réseau Morphée, en ligne ; Blain et al, 2010).

3. Définition des troubles du sommeil

Le terme « insomnie » est souvent utilisé pour parler d'un problème de sommeil alors que selon son étymologie, il signifie une absence ou une privation de sommeil ce qui n'est pas possible compte tenu du caractère vital du sommeil. En effet, même les personnes insomniaques dorment mais leur phase de repos est plus courte que celle de la population générale. L'insomnie se définit plutôt comme une réduction de la quantité et/ou de la qualité du sommeil avec des répercussions sur l'éveil. C'est une notion subjective qui dépend notamment de la plainte du patient ; ainsi, un endormissement de 30 minutes sera vécu comme insomnie par une personne alors que pour une autre, cette durée semblera normale.

3.1 Différents troubles du sommeil

Une première distinction est à faire entre les insomnies occasionnelles ou transitoires dont l'apparition remonte à moins de trois mois et les chroniques qui durent depuis plus d'un mois.

Le diagnostic d'un trouble du sommeil occasionnel repose essentiellement sur la demande du patient et ne nécessite bien souvent pas d'examen complémentaires alors qu'une insomnie chronique nécessitera une recherche de l'étiologie afin de cibler principalement le traitement sur l'origine et non les symptômes. Une insomnie remontant à deux mois peut ainsi être considérée comme occasionnelle ou chronique en fonction des symptômes présentés et de leur réversibilité.

Les manifestations d'un trouble du sommeil peuvent prendre différentes formes :

- difficultés d'endormissement : période plus ou moins longue avant de trouver le sommeil ;
- réveils nocturnes : sensation de sommeil haché associé parfois à une difficulté à se rendormir ;
- insomnie du petit matin : éveil en fin de nuit sans possibilité de se rendormir
- sommeil non réparateur : sensation de ne pas s'être suffisamment reposé ;
- hypersomnie : sommeil profond ou somnolence excessive qui provoque une grande fatigue dans la journée.

Ce dernier trouble du sommeil se rencontre principalement chez les patients de 15 à 30 ans et ne sera donc pas détaillé (Vernet, 2010).

3.2 Définition et classification officielles des insomnies

La Haute autorité de santé (HAS) définit l'insomnie par le « ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille » (HAS, 2006).

Les troubles du sommeil se traduisent donc par une latence plus longue lors de l'induction du sommeil ou des réveils nocturnes dont les conséquences diurnes conduisent le patient à réclamer une réponse thérapeutique.

Cette définition est basée sur la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD) dont la version révisée a été publiée en 2004 (American Academy of Sleep Medicine, 2004) et s'accompagne d'un détail sur les différents types d'insomnies :

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate : insomnie occasionnelle dont la cause est réversible : horaires de coucher et de lever inadaptés et/ou mauvaise préparation au sommeil (activités, boissons énergisantes) ;
- Insomnies d'ajustement : insomnie liée à un stress (changement de vie, deuil, licenciement...). Etant dû à un facteur déclenchant, ce trouble du sommeil est transitoire mais peut se chroniciser chez certains patients ;
- Insomnies chroniques sans comorbidité :
 - psychophysiologique : peur de ne pas dormir et activation des systèmes de l'éveil au moment du coucher ;
 - paradoxale : sensation d'insomnie alors que les examens ne font pas apparaître de trouble du sommeil ;
 - idiopathique : insomnie permanente qui dure depuis l'enfance ;
- Insomnies chroniques avec comorbidité (ex-insomnies secondaires) :
 - liée à une pathologie mentale : états dépressifs et/ou anxieux, troubles bipolaires, démences...
 - liée à une pathologie physique : pathologies douloureuses (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives), cardiopathies, insuffisance respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil), syndrome des jambes sans repos ;
 - liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil : psychostimulant (caféine, boissons énergisantes, nicotine, cannabis, cocaïne), alcool, médicament prescrit le soir au lieu du début de journée (cortisone, dopamine, composant amphétaminique).

Chaque insomnie nécessite donc une approche spécifique qui tient compte des symptômes du patient mais aussi de son environnement médical, pharmacologique et familial.

4. Les cibles thérapeutiques du sommeil

Bien que les recommandations pour la prise en charge des troubles du sommeil soient de commencer par une modification des habitudes de vie ou un traitement comportemental, les médicaments sont à l'heure actuelle très utilisés, notamment en France.

Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées pour leur effet hypnotique, la principale étant la famille des benzodiazépines qui agit sur le récepteur GABA.

4.1 Les récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique

On estime qu'environ 20% des neurones du système nerveux central sont GABAergiques : ce sont majoritairement des interneurons. La plupart de ces neurones est située dans le système nerveux central.

a- L'acide γ -aminobutyrique

Le GABA est un neuromédiateur dont la structure (*figure 4*) est proche de celle du glutamate, un acide aminé exciteur.

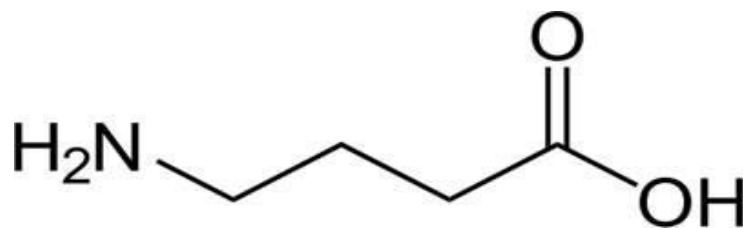


Figure 4 - Structure de l'acide γ -aminobutyrique

(d'après About.com chemistry, en ligne)

Il est produit par décarboxylation de l'acide glutamique, un acide aminé exciteur, par l'acide glutamique décarboxylase, une enzyme uniquement présente dans certains neurones du cerveau (*figure 5*).

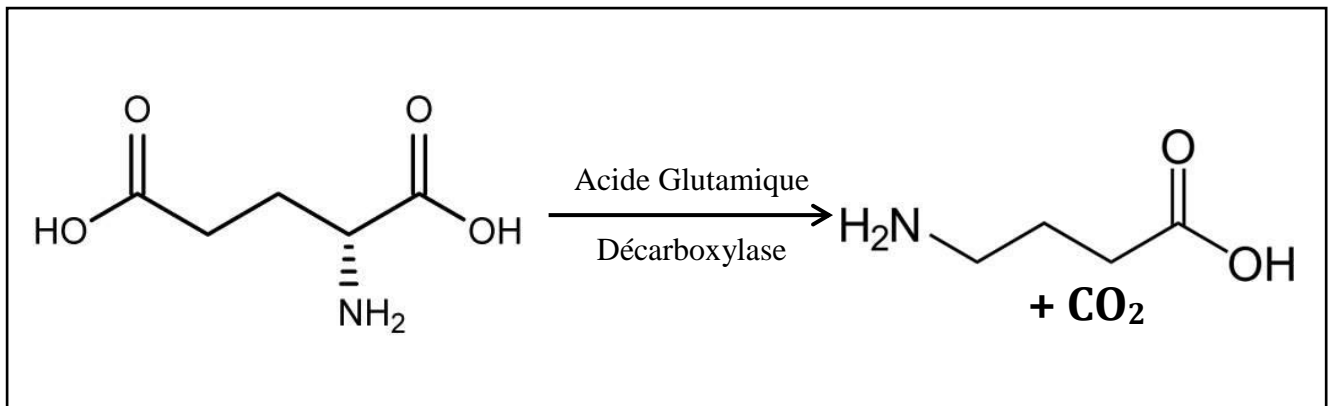


Figure 5 - Synthèse de l'acide γ -aminobutyrique à partir de l'acide glutamique par l'acide glutamique décarboxylase

L'action du GABA s'oppose à celle du glutamate et permet d'équilibrer le rapport entre substances excitatrices et inhibitrices afin de garantir un fonctionnement normal du cerveau.. La dégradation du GABA est réalisée à l'aide de l'acide gamma-aminobutyrique transférase et crée du succinate semialdéhyde.

b- Différents récepteurs

Il existe deux types de récepteurs au GABA : le GABA_A, un récepteur canal ligand dépendant et le GABA_B, un récepteur transmembranaire couplé à une protéine G inhibitrice.

Le premier est un hétéropentamère composé principalement de monomères de type α , β et γ , chacun d'entre eux existant sous trois à six isoformes différentes (α_1 , α_2 , α_3 ,...). Le récepteur GABA_A se décline ainsi en plusieurs sous types donc le plus répandu est le GABA_A α_1 , β_2 , γ_2 (figure 6). Ces différences seraient expliquées par le type d'action souhaité en fonction de la localisation du récepteur : au niveau post synaptique, l'inhibition de l'influx nerveux se fait très rapidement alors que l'action du GABA sur les récepteurs pré synaptiques est plus lente.

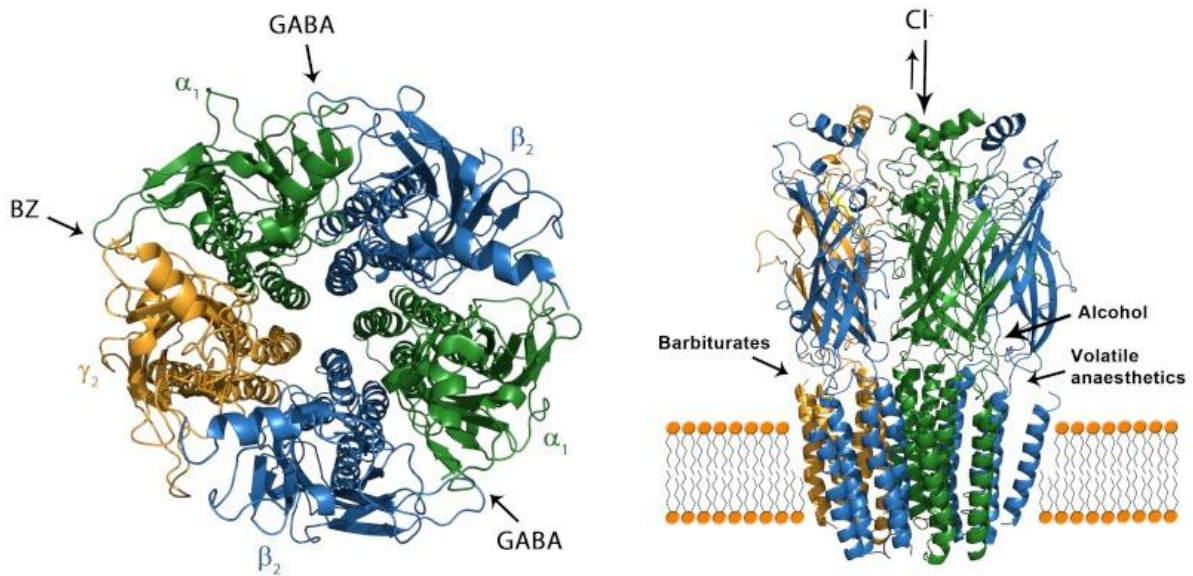


Figure 6 - Structure tridimensionnelle du récepteur à l'acide γ -aminobutyrique de type A vu de haut et de côté avec localisation des sites de fixation des différents agonistes

(d'après Noebel et al, 2012)

Le récepteur GABA_A nécessite deux molécules de GABA qui se fixent à la jonction entre les monomères α et β pour changer de conformation et ouvrir le canal ionique ; l'hyperpolarisation de la cellule par l'entrée d'ions chlore inhibe alors la transmission de l'influx nerveux.

Les principales familles médicamenteuses agonistes GABA_A sont les barbituriques, progressivement abandonnés à cause des dépendances psychiques et physiques qu'ils induisent chez les utilisateurs réguliers, et les benzodiazépines et molécules apparentées, majoritairement prescrites à l'heure actuelle, qui se fixent principalement sur le monomère γ . D'autres substances comme l'alcool, certains neurostéroïdes, la picrotoxine et les anesthésiques généraux agissent également sur le récepteur GABA.

Le récepteur GABA_B est un hétéro dimère couplé à une protéine Gi localisé au niveau pré et post synaptique (*figure 7*).

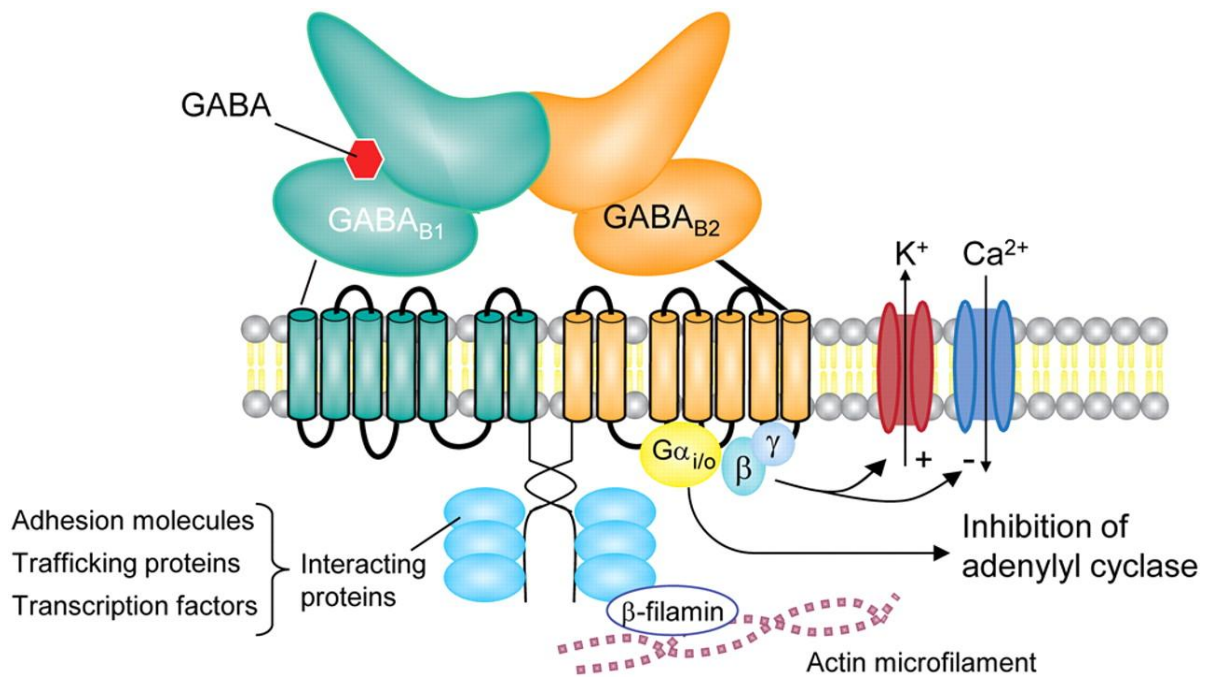


Figure 7 - Structure du récepteur à l'acide γ -aminobutyrique de type B

(d'après Benarroch, 2012)

La fixation du GABA sur ce récepteur provoque l'inhibition de l'adénylyl cyclase qui ne peut plus réduire l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). La chute de la concentration en AMPc aboutit à l'inhibition de l'ouverture du canal calcique et à la potentialisation du canal potassique ce qui diminue l'excitabilité post synaptique (hyperpolarisation) et inhibe la libération de neuromédiateurs au niveau pré synaptique. Le baclofène est un agoniste du récepteur GABA_B.

4.2 Les récepteurs à l'histamine

L'histamine est un neuromédiateur (*figure 8*) produit à partir d'histidine par l'histidine décarboxylase. Présente dans de nombreux tissus et organes, on la retrouve en forte concentration dans le tube digestif, les poumons et la peau.

Stockées dans les mastocytes, elle est relâchée dans la circulation générale en cas de réaction allergique ou inflammatoire. C'est l'entrée massive d'ion Ca²⁺ qui déclenche cette libération.

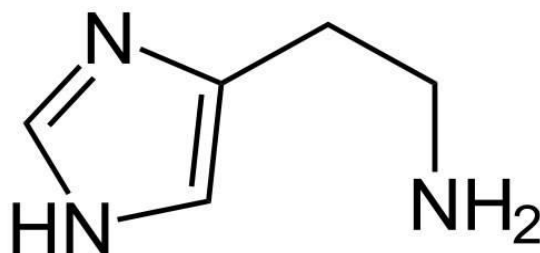


Figure 8 - Structure de l'histamine

(d'après About.com chemistry, en ligne)

Il existe quatre types de récepteurs à l'histamine (*tableau 1*) mais tous comportent sept hélices transmembranaires et sont couplés à une protéine G.

Tableau 1 - Les différents types de récepteur à l'histamine

(d'après Siegel, 2011)

Récepteur	Localisation	Transduction du signal	Action thérapeutique
H ₁	Peau Poumons Estomac SNC	Activation de la phospholipase C	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Allergie ➤ Contraction des muscles lisses (sauf vaisseaux sanguins) ➤ Vasodilatation ➤ Augmentation de la vigilance ➤ Diminution de l'appétit
H ₂	SNC Poumons	Augmentation de l'AMPc	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inflammation ➤ Sécrétion gastrique d'acide ➤ Contraction cardiaque
H ₃	SNC au niveau pré synaptique	Diminution de l'AMPc	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhibition de la libération d'histamine au niveau central et périphérique
H ₄	Cellules hématopoïétiques	Diminution de l'AMPc	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Allergie (prurit)

Les récepteurs H₄ ont été identifiés au cours des années 2000 ce qui explique pourquoi les connaissances sur son action sont faibles. Toutefois, des études sur modèle expérimental ont montré que les traitements par antihistaminiques de type 4 étaient supérieurs aux traitements classiques (antihistaminiques 1) en cas de prurit (Dunford et al, 2007 ; Suwa et al, 2007).

Les effets sur la vigilance sont marqués pour les molécules inhibant le récepteur H₁ mais certaines études ont constaté l'implication probable du récepteur H₃ sur la vigilance (Anaclet et al, 2008)

4.3 Les autres classes médicamenteuses

Les anti-dopaminergiques, les sérotoninergiques et les opiacés induisent eux aussi des somnolences mais la baisse de vigilance causée est la plupart du temps un effet secondaire de l'action thérapeutique souhaitée. Le patient est averti de cette somnolence par un pictogramme sur le conditionnement secondaire du médicament depuis 1999.

Depuis 2005, l'information a évolué et le triangle change de couleur en fonction du risque de somnolences induites par le médicament : jaune pour le 1^{er} niveau, orange pour le second et rouge pour le dernier (ANSM, 2009 ; ANSM, 2005).



Niveau 1 : risque faible mais somnolences possibles en fonction de la sensibilité de la personne. Généralement, la conduite de véhicules est possible malgré la prise du traitement.

Niveau 2 : risque moyen, la vigilance est diminuée de manière plus ou moins marquée. L'autorisation de la conduite se fait au cas par cas après avis du médecin ou du pharmacien.



Niveau 3 : risque fort, la conduite de véhicules est rendue dangereuse par la prise du médicament et est donc formellement déconseillée pendant toute la durée du traitement.

Avant de conseiller un traitement quel qu'il soit, il convient dans un premier temps d'expliquer au patient que le sommeil se modifie au cours du temps, aussi bien au niveau qualitatif que quantitatif. Il est en effet possible que l'insomnie soit due à un stress causé par la peur de ne pas dormir suffisamment : il existe des disparités concernant les besoins en sommeil puisqu'un petit dormeur pourra trouver son équilibre avec des nuits de 5 ou 6 heures, alors que d'autres auront besoin de 8 ou 9 heures. Ainsi, un patient qui dort une heure en début d'après-midi, qui se couche à 20 heures et qui est réveillé tôt le matin sans pouvoir se rendormir n'aura pas besoin d'hypnotique puisque la durée de son sommeil est normale.

Parfois, ce rappel peut donc suffire à calmer les angoisses liées à l'apparition d'un sommeil moins réparateur.

Partie II - Thérapeutiques de référence

Afin de bien cibler le traitement en adéquation avec le patient, il est important d'en savoir plus sur ses habitudes de vie: activités diurnes, heures de coucher et de lever, pratique de la sieste,... afin d'adapter la thérapeutique au patient (Espie, 1994). L'agenda du sommeil est un outil élaboré par l'HAS (HAS, en ligne) à destination des médecins sur lequel le patient note ses heures de coucher, d'endormissement, de réveil et de lever durant une semaine afin de pouvoir déterminer la qualité et la durée de son sommeil.

1. Amélioration de l'hygiène de vie et thérapies comportementales et cognitives

Depuis 2006, les recommandations officielles (HAS, 2006) donnent la priorité aux thérapies comportementales et cognitives (TCC) ainsi qu'à la modification des habitudes de vie.

1.1 La modification des habitudes de vie

Cette thérapeutique (Espie, 1994) permet d'améliorer l'hygiène de vie mais aussi la qualité du sommeil. Les recommandations ne sont pas complexes à mettre en œuvre (Clément et al, 2006 ; Wolkove et al, 2007 ; INPES, 2009) :

- Les activités physiques doivent être réalisées dans la matinée ou en début d'après-midi pour permettre à la température corporelle de retrouver un niveau de base ;
- En fin de journée, sont à proscrire les boissons excitantes (café, thé, boissons au cola, jus d'orange, soda sucrés), l'alcool, les repas chargés ainsi que les bains chauds. La nicotine fait aussi partie des excitants ;
- Arrêter l'exposition à des sources de lumière comme la télévision ou un écran d'ordinateur une heure avant l'heure du coucher. Cette période de préparation au sommeil sera occupée par des activités calmes et délassantes (lecture, mots croisés, écoute de musique douce, bain tiède) ;

- Baisser la température ambiante (autour de 18°C pour une chambre) une à deux heures avant le coucher et la remonter au petit matin. La chambre doit être obscure, confortable et isolée des bruits ;
- Les médicaments favorisant l'éveil (corticoïdes, hormones thyroïdiennes, diurétiques,...) sont à prendre le matin. Un petit déjeuner riche en protéines et sucres complexes permet par ailleurs de bien réveiller le corps.

Ces conseils sont simples à mettre en œuvre pour une personne qui réside chez elle et permettent de retrouver un sommeil de meilleure qualité. En institution, les patients sont une grande partie de la journée dans leur chambre sans pouvoir en sortir quand ils le veulent à cause du risque de chute et l'environnement est bien souvent plus bruyant, une attention particulière est donc indispensable :

- Leur laisser la liberté de déambuler dans les couloirs ;
- Leur rappeler qu'une sieste longue n'aide pas à passer une bonne nuit ;
- Autoriser la prise d'une collation ;
- Etre à l'écoute pour les rassurer et calmer leurs angoisses ;
- Exposer les résidents à la lumière du jour pour garder le rythme circadien.

Ce dernier point est important et se retrouve dans de nombreuses publications : même si le mécanisme exact est inconnu, la lumière blanche peut très bien remplacer la lumière du soleil pour caler l'horloge biologique sur le bon rythme éveil/veille. C'est l'association d'un environnement stimulant et d'une exposition à la lumière qui améliore sensiblement le sommeil des personnes en institution et leur évite d'aller dormir trop vite et par conséquent de se réveiller trop tôt.

Bien que ce ne soit pas une thérapeutique de référence, la photothérapie peut être un recours en cas d'exposition insuffisante à la lumière si les patients ne souffrent pas d'affection ophtalmologique comme la cataracte, le glaucome ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge et qu'ils ne consomment pas de traitement photo sensibilisant (fluoroquinolones, anti-inflammatoires, amiodarone, les sulfamides). Les expositions varient de 30 à 60 minutes et doivent être réalisées en fin de matinée pour les difficultés d'endormissement ou en début de soirée pour les insomnies matinales (Wolkove et al, 2007).

Lors d'un entretien en septembre 2012, le Dr Nicolet Akhavan, un gériatre qui travaille au sein de trois établissements d'hébergement pour personne âgées dépendantes (EHPAD) dans la région de Cholet, rappelait que la mise en place de fiches de suivi du

sommeil dans les EHPAD permet de renforcer la communication des différentes équipes soignantes. Ces fiches sont remplies par les infirmières dès la première plainte d'insomnie et semblent limiter le recours aux hypnotiques. Elle précise néanmoins que l'administration des médicaments en général ne peut être optimale à cause de la rotation des équipes qui se fait en début de soirée et qui oblige les infirmières à délivrer, par exemple, les comprimés d'hypnotiques à 19h30.

Au final, même si les plaintes de troubles du sommeil sont prises en compte rapidement par les soignants, les structures qui reçoivent des personnes âgées (EHPAD ou services hospitaliers) ne sont pas le bon endroit pour conduire une modification des habitudes de vie, principalement à cause du manque de temps.

1.2 Les thérapeutiques comportementales et cognitives

A cette amélioration de l'hygiène de vie en général peuvent s'ajouter les thérapies comportementales et cognitives (HAS, 2006) qui se caractérise par plusieurs niveaux d'action dont le premier est appelé le contrôle du *stimulus*.

a- Le contrôle du *stimulus*

Cette technique a pour but de démarquer les activités diurnes et nocturnes afin d'envoyer au cerveau les bons signaux au bon moment lors du passage de l'éveil au sommeil et inversement. Il est notamment conseillé d'instaurer des activités rituelles pour préparer le corps au sommeil (lecture, tisane, bain tiède...) et de renforcer le signal lit-sommeil :

- Attendre de ressentir la fatigue avant de s'allonger pour aller dormir et ne pas « passer sa vie » dans le lit pour réassocier la chambre avec le sommeil. Il est donc important de ne pas écouter la radio, regarder la télévision, lire, manger, travailler ou téléphoner dans son lit ;
- En cas de réveil nocturne de plus de cinq minutes, il est préférable de ne pas rester allongé et de s'occuper durant une heure dans une autre pièce avec une des activités calmes citées précédemment (lecture, écoute musicale ou mots croisés). Il est important de ne pas regarder d'écran lumineux pendant ce moment et de rester avec une luminosité faible ;

- Eviter les levers tardifs : un réveil à heure fixe en début de matinée permet de synchroniser l'horloge interne avec les signaux internes (température du corps, production de cortisol) et externes (lumière du jour) ;
- Une sieste de plus de 20 minutes entame le sommeil de la nuit suivante. C'est aussi le cas des somnolences devant la télévision.

b- La restriction de sommeil

En cas d'échec ou en association à la méthode précédente, la restriction de sommeil (Khankeh et al, 2013) peut être utilisée : décrite dans une étude publiée en 1987 par le psychologue américain Arthur Spielman (Spielman et al, 1987), elle a pour but de réduire le plus possible le temps passé dans le lit sans dormir en appliquant une restriction du sommeil les premiers jours. Pour la mettre en place, il faut tout d'abord déterminer la durée réelle du sommeil qui varie d'un patient à l'autre et ce durant 8 à 10 jours pour en faire la moyenne. On retirera ainsi la période d'endormissement et la durée des réveils nocturnes éventuels. Une heure de lever est choisie en fonction des activités du patient, elle doit cependant rester fixe durant la totalité du traitement soit 1 à 4 semaines. A partir de cette dernière on calcule l'heure de coucher en ne tenant compte que de la longueur du sommeil réel. On ampute ainsi le sommeil du temps passé à l'endormissement et aux réveils de la nuit. Le lendemain, le patient doit déterminer l'efficacité de son sommeil grâce à la formule suivante :

$$\frac{\text{Temps de sommeil} \times 100}{\text{Temps passé au lit}}$$

Si le pourcentage obtenu est supérieur à 90, le temps de sommeil de la nuit suivante est augmenté d'un quart d'heure tandis que s'il est inférieur à 80, la nuit suivante sera amputée de 15 minutes afin d'accroître la restriction, sans passer en dessous de 5 heures de sommeil. Entre 80 et 90%, il faut garder le même temps de sommeil puisque l'objectif à atteindre est de 85% de sommeil efficace.

Cela permet de synchroniser l'horloge biologique (qui est basée sur un cycle de 25 heures environ). Il est préférable d'éviter la sieste pendant cette thérapie ou à défaut d'en décompter la durée au sommeil total. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la TCC, aussi bien chez l'adulte (Fernando et al, 2013) que chez la personne âgée (Morgan et al, 2012), c'est la raison pour laquelle elles sont recommandées avant tout traitement par hypnotique.

2. Les benzodiazépines et apparentés

Cette classe médicamenteuse occupe depuis des années la première place des prescriptions d'hypnotiques mais on la retrouve également parmi les anxiolytiques, les myorelaxants et les antiépileptiques puisque ces molécules diminuent l'excitation neuronale (augmentée en cas d'anxiété ou d'épilepsie). Elles diminuent le temps d'endormissement, le nombre de réveils et permettent ainsi d'augmenter la durée du sommeil mais en modifient la structure : le stade IV est réduit (sommeil paradoxal) au profit du stade II (sommeil lent moyen).

2.1 Historique

Découvert au cours des années 50 aux états unis par le chimiste Léo Sternbach, le chlordiazépoxyde (*figure 9*) est la première benzodiazépine à être brevetée puis commercialisée comme anxiolytique sous le nom de Librium[®] (en France, le nom commercial est Librax[®] mais le chlordiazépoxyde y est associé au bromure de clidinium).

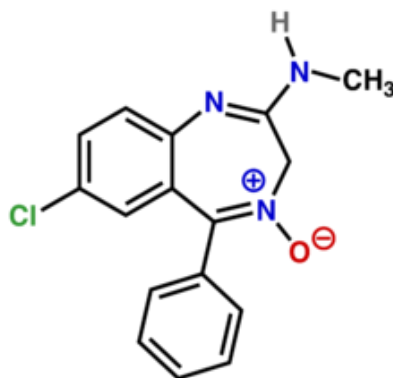


Figure 9 - Structure du chlordiazépoxyde
(d'après Answer, en ligne)

Cette découverte parût extraordinaire tant le rapport bénéfice/risque était supérieur aux thérapeutiques existantes à cette époque (notamment les barbituriques) avec une action plus rapide. On pensait avoir trouvé le médicament miracle, dénué de tout effet secondaire, c'est ainsi que de nombreuses molécules voisines ont été rapidement mises sur le marché : diazépam en 1963, nitrazépam deux ans plus tard, lorazépam à la fin des années 60,

alprazolam en 1980, jusqu'aux benzodiazépines apparentées (ou benzodiazépines Z) avec le zopiclone (Imovane® en 1987) et le zolpidem (commercialisé sous le nom de Stilnox® à partir de 1988 en France).

Ces deux dernières molécules n'ont pas la même structure ni le même site d'action que les benzodiazépines mais leur action est similaire, puisqu'elles facilitent la fixation du GABA sur son récepteur avec une demi-vie courte et des effets secondaires moins importants. Par ailleurs, leurs effets anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants sont faibles pour le zopiclone et absents pour le zolpidem, ils ne seront donc utilisés qu'en tant qu'hypnotiques.

2.2 Structure et relation structure-activité des benzodiazépines

Le noyau benzodiazépine commun à toutes les molécules de la famille est composé d'un benzène (BENZO-) associé à un hétérocycle à 7 atomes (-AZEPINE) dont 2 azotes (-DIAZ-) situés en 1 et 4 pour la plupart des molécules de la famille (*figure 10*).

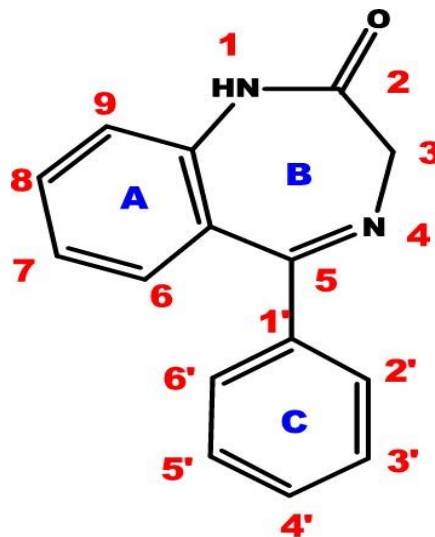


Figure 10 - Structure du noyau 5-phényl-1,4-benzodiazépine
(d'après Flipper e nuvola, en ligne)

Ce noyau moléculaire nécessite l'adjonction de groupements fonctionnels pour augmenter l'affinité avec le récepteur GABA (Lee MacQuarrie, 2005) :

- L'ajout d'un alkyl sur l'azote 1 augmente l'activité (ex : diazépam). Une chaîne carbonée trop encombrante diminuera l'affinité pour le récepteur ;
- Les premières benzodiazépines possèdent en 2 un atome d'oxygène (ex : lorazépam) ou d'azote (ex : alprazolam). Ce groupement électroattracteur qui augmente l'activité anxiolytique peut prendre la forme d'un hétérocycle triazole ou imidazole accolé sur la liaison 1-2 (ex : flumazénil) ;
- Un hydroxyle en 3 augmente la polarité et favorise ainsi l'élimination de la molécule pour réduire la demi-vie (ex : oxazépam) ;
- Mis à part le chlordiazépoxyde, l'azote en 4 n'est pas substitué ;
- On retrouve toujours un phényle en 5 dont la substitution en ortho (position 2') avec un groupe attracteur comme le chlore (lorazépam) ou le fluor (midazolam) accroît l'activité. Ce cycle est remplacé par un cyclohexenyl dans le cas du tétrazépam ou un pyridyl pour le bromazépam ;
- La substitution en 7 améliore le plus l'activité $CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3$;
- La présence de groupement en 6, 8 ou 9 ferait baisser l'affinité de la molécule pour le récepteur GABA.

2.3 Mécanisme d'action

Le récepteur GABA_A (récepteur couplé à un canal chlore), localisé principalement dans le cortex et le tronc cérébral, est la seule cible des benzodiazépines qui vont se fixer majoritairement sur la sous-unité α pour mimer l'action du GABA (les barbituriques agissent eux-aussi sur la sous-unité α). La benzodiazépine n'entraîne pas directement l'ouverture du canal mais augmente l'affinité du récepteur pour le GABA et ainsi son action inhibitrice sur la cellule, c'est pourquoi la présence de ce dernier reste indispensable pour que la liaison messenger-récepteur modifie la conformation du récepteur et ouvre le canal afin de laisser rentrer les ions chlores dans la cellule. En agissant sur le système limbique et l'hypothalamus, les benzodiazépines ne vont augmenter que la fréquence d'ouverture du canal chlore sans en modifier la durée. La latence d'action est plus longue que les anesthésiques et le réveil est progressif (Mathé et al, 1988).

Il existe un antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil (Anexate[®]), qui se fixe sur la même sous unité par compétition et qui en bloque l'action (*figure 11*). Il permet le plus

souvent d'annuler les effets d'un anesthésique ou en cas de coma à la suite d'une ingestion massive de benzodiazépine. Sa demi-vie courte (une heure) nécessite une utilisation par intraveineuse.

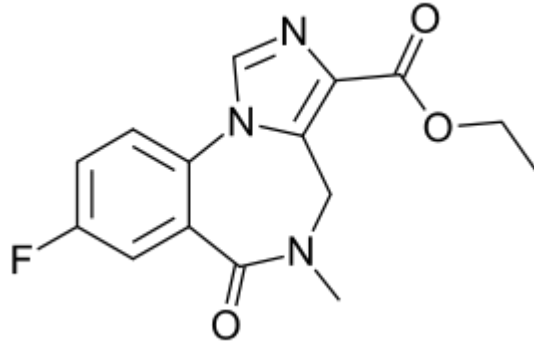


Figure 11 - Structure du flumazénil
(d'après Answer, en ligne)

2.4 Pharmacocinétique

a- Absorption

Malgré une variabilité interindividuelle, la prise par voie orale conduit à une absorption comprise entre 70 et 90% en fonction de la lipophilie avec un pic plasmatique généralement atteint au bout d'une à trois heures. Les hypnotiques sont plus lipophiles et ont une action plus rapide que les autres benzodiazépines. Certaines molécules peuvent être administrées par voie intraveineuse afin d'obtenir une action plus rapide, c'est notamment le cas du diazépam et du clonazépam en cas de crise épileptique.

b- Distribution

Du fait de leur lipophilie, la distribution des benzodiazépines se fait surtout dans le liquide céphalo rachidien, le cerveau et le tissu adipeux.

Les benzodiazépines se fixent fortement aux protéines plasmatiques : de 70 jusqu'à 98% pour le diazépam. Les hypo albuminémies (notamment dues à un état de dénutrition chez le sujet âgé) seront à prendre en compte dans l'adaptation des posologies car elles augmentent la fraction libre de la molécule qui passe facilement la barrière hémato-encéphalique ainsi que la barrière d'échange hémato-placentaire grâce à son faible poids moléculaire et sa lipophilie (Mathé et al, 1988).

c- Métabolisme et élimination

Le métabolisme est plus ou moins complexe en fonction de chaque benzodiazépine. Il se fait par les enzymes hépatiques de type cytochrome P₄₅₀, en particulier de type 2C19 et 3A4, et est donc susceptible d'être modulé par les inhibiteurs (jus de pamplemousse, cimétidine, fluvoxamine, amiodarone, certains aminosides : érythromycine, clarithromycine, josamycine et télithromycine ; et les azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, fluconazole, miconazole) ou inducteurs (principalement les anti-infectieux : rifampicine, efavirenz, griséofulvine et névirapine ; les anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ; et le millepertuis) de ces cytochromes (ANSM – Interactions médicamenteuses et cytochromes, en ligne).

La demi-vie varie en fonction du nombre d'étapes de métabolisme et la présence ou non de métabolite actif. La particularité de certaines molécules est d'être le métabolite actif d'une autre, à titre d'exemple, si le diazépam est déméthylé en position 1, il devient le nordiazépam qui se transforme à son tour en oxazépam lorsque l'hydroxyle en 3 est réduit. L'élimination se fait par voie urinaire sous forme glucuro-conjuguée ce qui explique le risque plus élevé de surdosage chez la personne âgée.

2.5 Effets indésirables

Malgré leur utilisation très répandue, les benzodiazépines engendrent de nombreux effets secondaires :

- Baisse de la vigilance, somnolence et sédation (la posologie devra être diminuée en cas de somnolence diurne prolongée) ;
- Modification de l'architecture du sommeil : la durée du sommeil paradoxal est diminuée (Benoit, 1991) ;
- Dépression respiratoire (le risque est majoré en cas d'association de deux benzodiazépines) ;
- Troubles de la mémoire, notamment amnésie antérograde et confusions. ;
- Des réactions paradoxales ont été observées : agitation, insomnie, agressivité, euphorie ou désinhibition ;
- Tolérance puis dépendance et syndrome de sevrage apparaissent avec de fortes doses ou des doses thérapeutiques pour une utilisation prolongée. Pour éviter l'effet de rebond, l'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive (sur quelques jours ou semaines en fonction de sa durée).

Cette famille peut produire également d'autres effets secondaires moins fréquents : hypotension, éruption cutanée, prurit, asthénie, hypotonie musculaire...

2.6 Contre-Indications et précautions d'emploi

Bien qu'elles induisent fréquemment des effets indésirables, les contre-indications des benzodiazépines ne sont pas nombreuses :

- Insuffisance respiratoire sévère et syndrome d'apnée du sommeil ;
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique ;
- Hypersensibilité aux benzodiazépines ;
- Myasthénie.

L'usage est déconseillé en cas de prise d'alcool qui augmente les effets de sédation ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante en raison du passage des molécules dans le lait maternel et le placenta.

Les précautions d'emploi des benzodiazépines sont les suivantes

- Alcool ;
- Hypersensibilité ;
- Sujets âgés (réduction de la posologie de 50%) ;
- Grossesse et allaitement : les benzodiazépines sans métabolite actif sont à préférer (exemple oxazépam) ;
- Insuffisances hépatique et rénale (adaptation des posologies) ;
- Conduite et utilisation de machines (à cause de la sédation) ;
- Association à d'autres molécules sédatives comme les opiacés (notamment certains antalgiques et antitussifs), les barbituriques, les neuroleptiques (surtout les premières générations : amitriptyline, miansérine,...), antihypertenseurs centraux ou les antihistaminiques avec composantes anticholinergique et sédative ;
- Toxicomanie, alcoolisme, antécédents de dépendance.

2.7 Classification

Les benzodiazépines anxiolytiques (*tableau 2*) et hypnotiques (*tableau 3*) sont réparties pour chaque indication en trois catégories en fonction de leur demi-vie d'élimination : courte si < 10 heures, moyenne jusqu'à 24 heures et longue au-delà.

Tableau 2 - Demi-vie des anxiolytiques commercialisés en France
(d'après Vidal, 2013)

Anxiolytiques			
Dénomination commune internationale	Nom commercial	Demi-vie (en heures)	
Clotiazépam*	Vérantran [®]	4	Demi-vie courte
Oxazépam*	Séresta [®]	8	
Lorazépam*	Témesta [®]	10-20	Demi-vie moyenne
Alprazolam	Xanax [®]	10-20	
Clobazam*	Urbanyl [®]	20	
Bromazépam*	Lexomil [®]	20	Demi-vie longue
Clorazépate	Tranxène [®]	30-150	
Prazépam*	Lysanzia [®]	30-150	
Nordiazépam	Nordaz [®]	30-150	
Diazépam	Valium [®]	32-47	
Ethyl loflazépate*	Victan [®]	77	

*Ces molécules peuvent être utilisées en tant qu'hypnotiques pour certains patients.

NB : le clobazam et le diazépam sont également utilisés pour traiter l'épilepsie, tout comme le clonazépam (Rivotril[®], demi-vie de 20-60 heures) dont les règles de prescription et de délivrance ont été modifiées depuis 2011. Le tétrazépam (Myolastan[®], demi-vie de 18-26 heures), retiré en juillet 2013 à cause de réactions cutanées rares mais graves, était prescrit comme myorelaxant.

Tableau 3 - Demi-vie des hypnotiques commercialisés en France
(d'après Vidal, 2013)

Hypnotiques		
Dénomination commune internationale	Nom commercial	Demi-vie (en heures)
Midazolam	Hypnovel® (voie injectable)	1,5-2,5
Zolpidem	Stilnox®	0,7-3,5
Zopiclone	Imoavane®	5
Témazépam	Normisson®	5-8
Loprazolam	Havlane®	8
Lormétazépam	Noctamide®	10
Estazolam	Nuctalon®	17
Flunitrazépam	Rohypnoï® (retrait septembre 2013)	16-35
Nitrazépam	Mogadon®	16-48

**Demi-vie
courte**

**Demi-vie
moyenne**

2.8 Consommation des benzodiazépines en France et en Europe

Les derniers chiffres officiels en France datent de 2010 (INSERM, 2012) : 22 molécules commercialisées et 134 millions de boîtes de benzodiazépines ont été vendues dont près de 40% sont hypnotiques. Cette année-là, 1 français sur 5 a consommé au moins une fois une benzodiazépine, le sexe ratio est de 2 hommes pour 3 femmes. Même si la moitié des patients n'a reçu qu'une seule délivrance, la durée moyenne du traitement est de 7 mois, alors que leur usage doit rester ponctuel.

Les benzodiazépines constituent 80% des anxiolytiques et hypnotiques (respectivement 83,3 et 76,3%) délivrés en France en 2010. Cette forte prescription tient à la rapidité d'action et à l'efficacité importante des benzodiazépines dont l'usage ne se limite pas aux troubles du sommeil. Sur les dernières années, la tendance à la baisse de la consommation observée sur la période 2000-2008 s'est renversée, probablement à cause de la crise économique. Même si les comparaisons entre pays voisins ne sont pas aisées en raison des méthodes de collecte d'informations, la France fait partie des pays à forte consommation de psychotropes : en effet, les dernières données publiées début 2012 par l'agence nationale de

sécurité du médicament (ANSM, 2012) font apparaître que la France se situait en 2009 au 2^e rang autant pour la consommation d'anxiolytiques, derrière le Portugal, que pour les hypnotiques (après la Suède).

Un rapport de l'organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) sur les ventes de psychotropes en Europe en 2010 (OICS, 2013) fait lui aussi apparaître une consommation supérieure à la moyenne : la France se classe 4^{ème} sur 30 pays pour la consommation de benzodiazépines anxiolytiques et seconde derrière la Belgique concernant les hypnotiques. L'étude ESEMeD réalisée entre 2001 et 2003 par entretien auprès de 21 425 personnes indiquait par ailleurs que les Français avaient beaucoup plus recours aux psychotropes que dans les autres pays européens : 20 % de la population française s'est vu délivrer un psychotrope durant l'année écoulée contre 7.4% aux Pays-Bas et 5.9% en Allemagne (INSERM, 2012).

2.9 Les benzodiazépines apparentées

Le dérivé cyclopyrrolone (zopiclone) est le seul représentant de sa famille chimique et agit sur une autre sous unité du récepteur GABA que les benzodiazépines (*figure 12*).

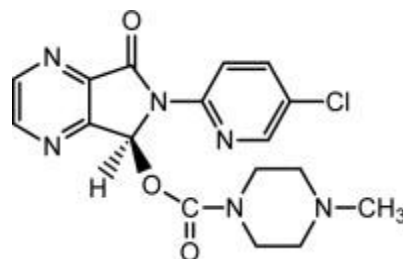


Figure 12 - Structure du zopiclone

(d'après Medlibrary, en ligne)

Sa demi-vie est courte (6 heures) et la liaison aux protéines plasmatiques n'est que de 45% puisque la molécule est hydrophile. Les effets secondaires et précautions d'emploi sont identiques, les deux indications principales étant les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes (Vidal, 2013).

Le zolpidem est quant à lui un dérivé imidazopyridine et ne possède pas non plus d'équivalent chimique (*figure 13*).

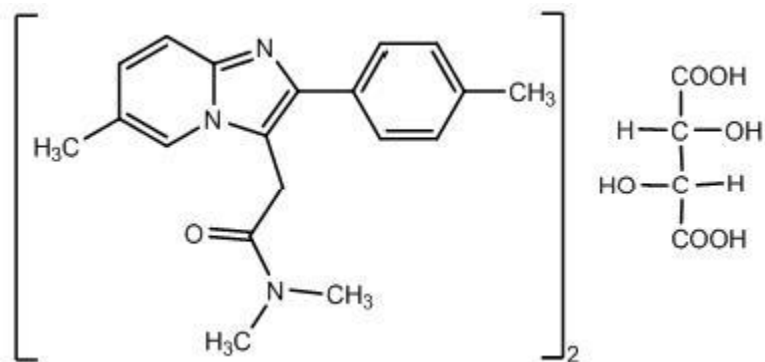


Figure 13 - Structure du tartrate de zolpidem

(d'après Medlibrary, en ligne)

Il agit sur une sous-unité du récepteur GABA différente de celle des benzodiazépines et du zopiclone. Sa demi-vie est encore plus courte (2,5 à 3 heures) mais la liaison aux protéines plasmatiques est très forte (90%) et se rapproche de celle des benzodiazépines. Les effets secondaires et précautions d'emploi sont là encore semblables. Compte tenu de sa courte demi-vie, cette molécule sera majoritairement utilisée pour traiter des problèmes d'endormissement (Vidal, 2013).

Très utilisées, zolpidem et zopiclone se classent respectivement 1^{ère} (18,7% des benzodiazépines en 2010) et 3^{ème} (12,7%) en nombre de boîtes vendues et représentaient 77% des hypnotiques délivrés (ANSM, 2012).

2.10 Réglementation

Avec l'augmentation de la consommation, les effets de tolérance (27,5% des prescriptions de zolpidem en 2010 dépassaient les doses maximales), de dépendance et d'altération des fonctions cognitives (amnésie antérograde, irritabilité, troubles de la concentration, cauchemars, altération du sommeil paradoxal, somnolence diurne) apparaissent ce qui provoque le durcissement des règles de délivrances des psychotropes par les autorités de santé françaises en octobre 1991 : 12 semaines maximum pour les anxiolytiques et 4 pour les hypnotiques afin de réduire la durée totale des traitements et pour limiter l'accoutumance et la dépendance. Pour certaines molécules comme le flunitrazepam (Rohypnol[®]), la durée de délivrance est inférieure. Cette dernière molécule a été retirée du marché le 30 septembre 2013 en raison de son faible intérêt pharmacologique et des risques importants de soumission chimique (ANSM, 19 Avril 2013 ; ANSM – durée maximale de prescriptions des

médicaments classés comme anxiolytiques, 2013 ; ANSM – durée maximale de prescriptions des médicaments classés comme hypnotiques, 2013)

Malgré ces contraintes de prescription, le rapport annuel de l'ANSM de 2012 indiquait que la durée d'un traitement hypnotique dépassait 3 mois pour 80% des sujets âgés de plus de 50 ans et pour 30% des patients, la prescription durait depuis plus de 4 ans. Dans la plupart des cas, l'association de deux benzodiazépines n'apporte pas plus d'efficacité mais conduit à potentialiser les effets secondaires (notamment somnolence et risque de chute). Un arrêt progressif étalé sur 6 à 10 semaines est préconisé pour éviter la survenue d'effet rebond (ANSM, 2012).

2.11 Les benzodiazépines chez les personnes âgées

Chez le sujet âgé, le foie et les reins présentent une fonction plus ou moins altérée ce qui les expose à des risques plus importants de surdosage et par conséquent d'effets secondaires dont le principal est le risque de chute lors d'un réveil nocturne qui peut entraîner une fracture et/ou une hospitalisation. La prise en charge des chutes chez les personnes âgées représente près d'un quart des dépenses totales pour cette population (HAS, 2009) soit plusieurs milliards d'euro. Bien que les benzodiazépines ne soient pas responsables de la totalité de ces chutes, elles participent à l'augmentation des hospitalisations et pèsent ainsi sur les dépenses de santé. Des études ont par ailleurs démontré le lien entre démence et prise de benzodiazépine sans prouver si les troubles de la mémoire étaient précédés de troubles du sommeil ou si les benzodiazépines étaient à l'origine de la perturbation de la mémoire observée au commencement de la plupart des démences (ANSM, 2012 ; Ju et al, 2013).

Une étude publiée en 2008 indiquait que l'efficacité était significativement plus élevée pour les benzodiazépines par rapport au placebo même si les effets indésirables étaient 50% plus fréquents chez les patients traités par les benzodiazépines. En cas d'échec thérapeutique ou d'effets secondaires trop marqués, d'autres familles pharmacologiques peuvent être employées pour traiter une insomnie (Lader, 2008).

3. Les molécules de seconde intention

Dans cette partie figurent les autres molécules qui peuvent être utilisées à la place des benzodiazépines et qui possèdent une indication pour le traitement de l'insomnie.

Les barbituriques, famille pharmacologique issue de l'acide barbiturique, ont été les premières molécules utilisées pour calmer les troubles neurologiques (épilepsie, anxiété, ...) ou comme anesthésique. Employées massivement dans la première moitié du XX^{ème} siècle, les barbituriques ont été délaissés à partir des années 60 à cause des dépendances physique et psychique très importantes qu'ils induisaient, et ont été progressivement supplantés par les benzodiazépines qui possèdent une activité similaire et des effets secondaires similaires mais moins fréquents. Actuellement, seul le phénobarbital (Gardéнал) est encore commercialisé en France en tant qu'antiépileptique de seconde intention (*figure 14*).

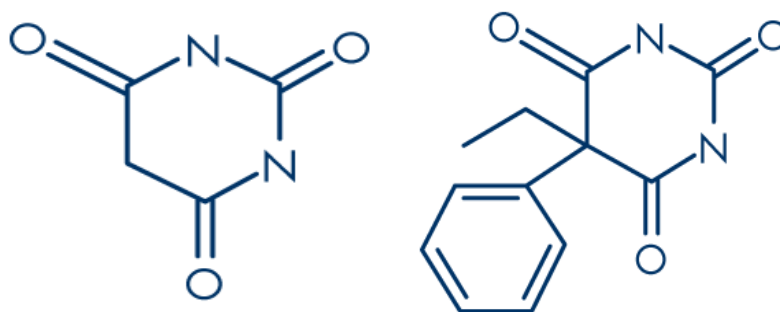


Figure 14 - Structures de l'acide barbiturique et du phénobarbital
(d'après EMCDDA, en ligne)

3.1 Les antihistaminiques

Cette classe médicamenteuse est principalement utilisée pour lutter contre les allergies saisonnières (rhinite ou conjonctivite) ou pour diminuer les démangeaisons d'une piqûre d'insecte ou d'une urticaire. Les dernières générations (cétirizine, loratadine, ...) ont une structure qui ne possède qu'une affinité pour le récepteur à l'histamine ce qui limite les effets secondaires comme la somnolence la constipation ou la rétention urinaire (*figure 15*).

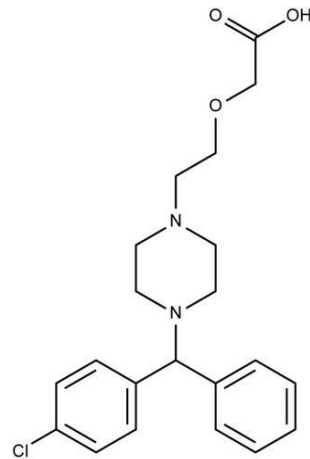


Figure 15 - Structure de la cétirizine

(d'après About.com chemistry, en ligne)

En revanche, les premières générations d'antihistaminiques H_1 possèdent une composante anti cholinergique et des propriétés sédatives (doxylamine, hydroxyzine, alimémazine, prométhazine, dexchlorphéniramine, méquitazine). L'usage de ces molécules est contre-indiqué pour les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé ou de troubles prostatiques. La doxylamine (vendue sans ordonnance) et l'hydroxyzine sont les 2 seules molécules à être utilisées pour des troubles du sommeil. Leur usage doit rester occasionnel en raison de l'effet sédatif qui est bien souvent prolongé (demi-vie d'élimination de 10 heures pour la doxylamine et de 20 à 25 heures pour l'hydroxyzine) ce qui entraîne la plupart du temps des somnolences dans la journée (Faure, 2009).

a- La doxylamine

Cette molécule est un antihistaminique de première génération qui bloque l'action du récepteur H_1 mais aussi celle du récepteur à l'acétylcholine (*figure 16*). Très lipophile, la doxylamine agit également sur les récepteurs H_1 centraux et provoque une action sédative sans risque de dépendance. Commercialisée en France sous le nom de Donormyl[®] ou Noctyl[®], la doxylamine ne nécessite pas de prescription pour être délivrée.

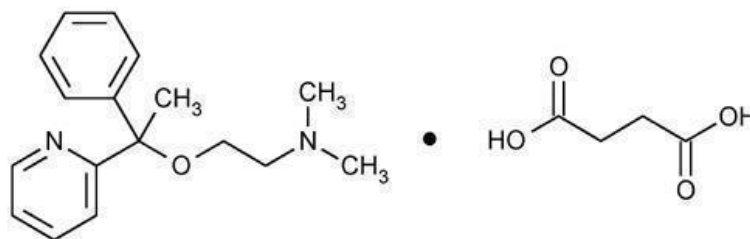


Figure 16 - Structure du succinate de doxylamine

(d'après Medlibrary, en ligne)

Indication, contre-indications et posologie

Bien que la doxylamine soit antihistaminique, sa seule indication en France est l'insomnie occasionnelle.

Elle comporte quelques contre-indications, notamment à cause de sa composante anticholinergique :

- glaucome à angle fermé ;
- adénome de la prostate (risque de rétention des urines) ;
- allergie au lactose (contenu dans les comprimés sécables) ;
- enfants de moins de 15 ans.

La posologie recommandée est d'un demi à un comprimé dosé à 15 mg, une demi-heure avant le coucher. Sans avis médical, la durée recommandée du traitement ne doit pas dépasser cinq jours.

Effets secondaires et interactions médicamenteuses

Mis à part quelques rares effets atropiniques (constipation, bouche sèche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire), le seul effet indésirable de la doxylamine est la somnolence diurne dont la fréquence varie en fonction de la dose administrée (Videla et al, 2013).

L'utilisation de la doxylamine est déconseillée en association à d'autres molécules anticholinergiques ou sédatives en raison du risque de potentialisation des effets secondaires. La conduite automobile est par ailleurs formellement déconseillée (niveau 3 : somnolences importantes).

L'usage chez la personne âgée ne nécessite pas d'adaptation posologique puisque le métabolisme hépatique n'est que partiel : 60% de la dose administrée se retrouve sous forme inchangée dans les urines.

b- L'hydroxyzine

Cet antihistaminique H₁ dérivé de la pipérazine se retrouve dans de nombreuses prescriptions pour traiter un prurit, une insomnie ou encore un anxiété. Comme la doxylamine, l'hydroxyzine a une action inhibitrice du récepteur H₁ au niveau périphérique (action sur le prurit) et central (action sédatrice) et possède également des propriétés anticholinergiques (*figure 17*). Elle est commercialisée en France sous le nom d'Atarax[®] et sa délivrance nécessite une prescription (liste I). La durée maximale de prescription est fixée comme pour les anxiolytiques à 12 semaines.

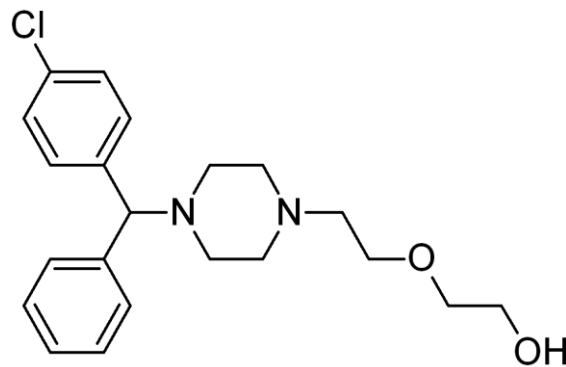


Figure 17 - Structure de l'hydroxyzine
(d'après Medlibrary, en ligne)

Indication, contre-indications et posologie

Tout comme la doxylamine, l'hydroxyzine est utilisé pour traiter l'insomnie mais ses indications sont plus larges :

- urticaires ;
- anxiétés ;
- prémédications avant anesthésies.

Les contre-indications sont relatives à la composante anticholinergique :

- glaucome à angle fermé ;
- adénome de la prostate (risque de rétention des urines).

La posologie en cas de troubles du sommeil est d'un comprimé à 25 mg, une demi-heure avant le coucher. Depuis l'arrêt de commercialisation en 2012 du dosage à 100 mg, il n'est pas rare que les doses prescrites soient supérieures à 100 mg par jour, notamment en cas d'anxiété.

Pharmacocinétique

L'absorption de l'hydroxyzine est rapide et le pic plasmatique est atteint en deux heures pour une prise orale. Son volume de distribution est de 16 L/kg chez l'adulte. Très lipophile, elle passe la barrière hémato encéphalique ce qui explique son action sur la vigilance et l'anxiété.

Le métabolisme oxydatif au niveau hépatique est très important et créent des métabolites dont certains sont actifs comme la cétirizine. La demi-vie de l'hydroxyzine est de 13 à 20 heures chez l'adulte jeune mais passe à 29 heures chez le sujet âgé et à 37 heures chez l'insuffisant hépatique. L'élimination urinaire se fait principalement sous la forme de métabolites (moins d'1% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée).

Effets secondaires et interactions médicamenteuses

Bien qu'une excitation ait été rapportée dans de rares cas, l'effet indésirable majoritaire de l'hydroxyzine est la somnolence. Parmi les autres effets, on retrouve :

- Réactions cutanées : érythème, prurit, eczéma, éruption cutanée ;
- Effets atropiniques : troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, tachycardie, constipation ou rétention urinaire.

Des précautions sont à prendre lors de l'association avec d'autres molécules atropiniques ou dépresseurs du système nerveux central. Par ailleurs, la conduite automobile et la consommation d'alcool sont déconseillées (niveau 2 : somnolences importantes) lors de la prise de ce médicament. Chez les insuffisants rénaux ou hépatiques et chez les personnes âgées, l'utilisation de l'hydroxyzine nécessite un suivi régulier et l'emploi de doses faibles.

3.2 Les autres molécules sédatives

D'autres classes thérapeutiques possèdent des vertus sédatives suffisantes pour les utiliser à des fins thérapeutiques. C'est le cas des phénothiazines, des neuroleptiques anciens dont l'affinité pour le récepteur à la dopamine est associée à une forte composante anticholinergique (Nozinan[®], Largactil[®], Tercian[®] ...). Leur structure est proche de certains antihistaminiques (méquitazine) mais l'affinité pour le récepteur à l'histamine est faible. On retrouve aussi quelques antidépresseurs comme Laroxyl[®], Tofranil[®], Ludiomil[®], Anafranil[®]

qui permettent d'éviter aux patients dépressifs atteints d'insomnie d'ajouter un hypnotique à leur traitement (Laboratoires Teva, en ligne).

Il existait jusqu'en octobre 2011 une association entre un antihistaminique sédatif (acépromazine) et une benzodiazépine (clorazépate), commercialisée sous le nom de Noctran[®] (La revue prescrire, 2011). Devant le cumul des risques, les autorités de santé ont décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (tout comme pour l'association entre l'acéprométazine et le méprobamate (Mépronizine[®]) quelques mois plus tard).

Le Circadin[®] est le seul médicament à base de mélatonine, l'hormone naturellement produite la nuit par la glande pinéale, à être commercialisé en France. La libération prolongée permet d'augmenter les taux plasmatiques de mélatonine ce qui renforce le pic de production pour induire le sommeil. Commercialisé depuis la fin 2008, il est indiqué dans le traitement de l'insomnie de l'adulte de plus de 55 ans mais son induction « naturelle » du sommeil n'est pas très importante comparée aux autres hypnotiques et il n'est remboursé qu'à titre dérogatoire pour certaines pathologies génétiques chez l'enfant de plus de 6 ans (troubles de la sécrétion de mélatonine). La durée de prescription du Circadin[®] est limitée à trois semaines (Faure, 2008 ; HAS, 2008).

4. Les thérapeutiques de référence chez la personne âgée

Avant de commencer un traitement quel qu'il soit, il est indispensable d'identifier la ou les cause(s) des symptômes présentés par le patient et de rappeler que le sommeil est affecté par le vieillissement. Les troubles du sommeil sont la plupart du temps dus à une maladie psychiatrique ou physique : stress (névroses, anxiété), dépression, démence, narcolepsie, syndrome d'apnée du sommeil, psychose ou vieillissement du corps. Par exemple, les douleurs arthrosiques sont souvent la cause de problèmes d'endormissement chez les patients âgés. La prise de paracétamol au coucher est dans ce cas plus adaptée qu'un somnifère. Un raisonnement similaire peut être appliqué pour la nycturie, qui est à l'origine de réveils durant la nuit et de fatigue en journée. Le meilleur moyen d'éviter de fractionner le sommeil consiste alors à rechercher un éventuel diabète ou une maladie de la prostate (chez les hommes) et de traiter l'origine (Vermeeren et al, 2011 ; Glass et al, 2005 ; Tinetti et al, 1988 ; Billiard et al, 2004).

4.1 Prise en charge selon les traitements et les affections du patient

Des traitements spécifiques aideront le patient à retrouver un meilleur sommeil sans avoir forcément recours à un hypnotique (Clément, 2006) :

- Neuroleptique sédatif (Nozinan[®], Dogmatil[®], Tercian[®], Risperdal[®], Solian[®]...) pour le syndrome confusionnel (psychose) ;
- L-Dopa, ropinirol ou pramipexole au coucher en cas de syndrome des jambes sans repos ;
- Psychostimulants (Modiodal[®] ou Ritaline[®]) pour la narcolepsie ;
- Réduction du poids et ventilation par un appareil à pression positive constant, associé ou non à de la chirurgie (anomalies des voies aériennes supérieures) en cas d'apnée du sommeil ;
- Antidépresseur sédatif (tricyclique notamment) pour les insomnies associées à une dépression.

Etant donné que les patients âgés sont les plus grands consommateurs de médicaments, il est indispensable de lister ces derniers (avec et sans ordonnance) afin d'en exclure, quand cela est possible, les traitements pris le soir et qui interagissent avec le sommeil (caféine, corticoïdes, diurétiques...). Les autres causes d'un trouble du sommeil sont l'environnement (bruit, lumière, altitude) et les habitudes de vie (travail de nuit, manque d'activité physique, fixation d'un écran avant de dormir).

Chacun des facteurs décrits ci-dessus a une influence sur le sommeil mais ils peuvent aussi interagir entre eux (*figure 18*).

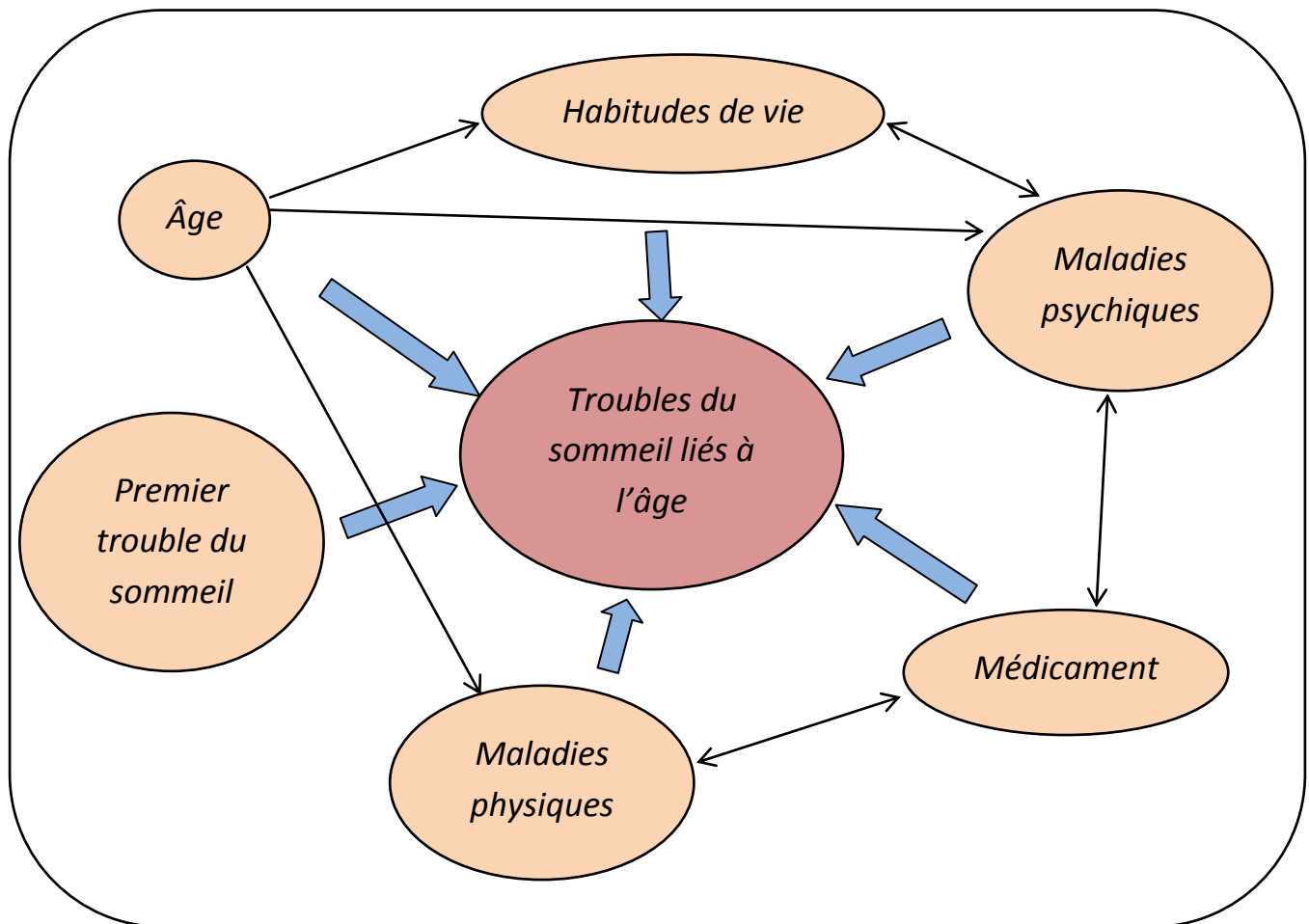


Figure 18 - Les causes des troubles du sommeil liés à l'âge
(d'après Wiegand, 2003)

4.2 Prise en charge selon l'âge du patient

Il est important de prendre en compte l'âge du patient afin de mieux distinguer des réveils physiologiques au cours de la nuit d'un trouble du sommeil (avec par exemple des répercussions sur l'activité diurne). Chez les patients âgés, l'instauration d'une molécule hypnotique devra toujours être accompagnée ou précédée d'une modification des habitudes de vie dans le but d'accroître le rythme veille-sommeil pour faciliter la synchronisation de l'horloge interne : activités durant la journée (physique, relationnelle ou intellectuelle), luminothérapie,...

4.3 Prescription d'un hypnotique

Même si le traitement de la cause de la maladie sous-jacente a la priorité sur un traitement purement symptomatique, le traitement par hypnotique peut tout de même être approprié à certaines situations chez la personne âgée, en utilisant des molécules à demi-vie courte et des doses réduites de moitié afin de réduire le risque de chute, de confusion et de sédations diurnes. Pour limiter le risque de tolérance et de dépendance, il est possible de prescrire des doses intermittentes 2 à 4 fois par semaine, notamment lorsque le traitement est supérieur à un mois (Salzman, 2008).

Certaines études montrent que la prise chronique de benzodiazépines sur le long terme est délétère pour les patients, de surcroît s'ils sont âgés, puisque l'effet sur le sommeil tend à diminuer à cause de la tolérance ce qui engendre l'augmentation des posologies. Or, c'est la prise de fortes doses qui majore la sédation et le risque de chutes et de fractures (Béland et al, 2011).

A de nombreuses reprises, la revue prescrire rappelait aussi que les traitements hypnotiques devaient être le dernier recours en cas d'insomnie marquée (La Revue Prescrire, 2008), et notamment chez la personne âgée (La Revue Prescrire, 2007), puisqu'ils induisent une trop faible amélioration de la qualité du sommeil par rapport aux nombreux effets indésirables, notamment le risque de chute (Wang et al, 2001).

Il faut aussi veiller chez la personne âgée à l'instauration ou à la reconduction d'un traitement hypnotique par habitude ou par confort : parfois, la tranquillité de la famille du patient ou du personnel soignant d'une institution engendre une prescription systématique d'un hypnotique. Bien souvent, la charge de travail des médecins et gériatres à l'hôpital ne permet pas de mettre en place une thérapie non médicamenteuse qui demande plus de temps.

C'est ce qu'expliquait le Docteur D'Avigneau, gériatre à l'hôpital de Cholet, lors d'un stage dans le service de gériatrie en 2011. Il indiquait par ailleurs qu'une part importante de patients hospitalisés en gériatrie avait une autonomie limitée et qu'une insomnie est moins urgente à traiter qu'une bronchite ou une escarre. Il est certain que l'hôpital n'est pas l'endroit le plus approprié pour faire le point sur les problèmes de sommeil d'un patient puisque le stress lié à l'hospitalisation et le bruit parfois constant la nuit altèrent la qualité du sommeil.

4.4 Le choix de l'hypnotique

En première intention chez une personne âgée, trois hypnotiques sont possibles (Caducee.net - Règles de bonnes pratiques des Benzodiazepines, en ligne) :

- En cas de difficulté d'endormissement, le dérivé de l'imidazopyridine (zolpidem) est à préférer puisque sa demi-vie très courte lui procure un faible risque de somnolence le lendemain de la prise. De plus, il n'affecte pas la mémoire (pas d'amnésie antérograde) et le déclenche pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement ;
- Pour les réveils nocturnes avec difficulté à se rendormir, la molécule de choix est le zopiclone. Tout en respectant l'architecture du sommeil (pas de diminution du sommeil paradoxal), le dérivé cyclopyrrolone augmente la durée du sommeil sans réveil mais peut induire des somnolences diurnes et une difficulté à se lever le matin. En cas de cauchemars, le traitement doit être modifié en prenant soin de baisser les doses progressivement ;
- Les benzodiazépines hypnotiques à demi-vie courte seront utilisées en deuxième intention, après échec d'une des deux thérapeutiques décrites ci-dessus. L'effet sur l'endormissement et les réveils durant la nuit est identique mais la modification du sommeil (réduction du sommeil paradoxal remplacé par du sommeil lent) est plus importante. Les effets bénéfiques sont cependant supérieurs aux effets indésirables.

Les autres molécules présentant des effets sédatifs seront utiles pour certains cas particuliers, notamment pour les patients atteints de maladie neurologique entraînant des troubles du sommeil. Les effets secondaires sont plus fréquents (principalement à cause de la composante anticholinergique) et les demi-vies souvent plus longues entraînent des somnolences durant la journée. Toutefois, les antidépresseurs ou neuroleptiques dépourvus d'activité anticholinergique peuvent être utiles en cas de traitement de longue durée.

D'après les études menées, Circadin® n'a pas de réel impact sur la durée et la qualité du sommeil et semble donc à prioriser aux personnes souffrantes d'un décalage dans le rythme jour/nuit (voyages avec décalage horaire ou travail de nuit) après échec de la modification des habitudes de vie (Wolkove et al, 2007).

4.5 Amélioration des prescriptions d'hypnotiques en France

Malgré les recommandations régulièrement mises à jour, l'HAS indiquait que « sur les 2 millions de Français de plus de 65 ans consommant de façon chronique des benzodiazépines en 2007, la moitié se voit prescrire des benzodiazépines à demi-vie longue, y compris après 85 ans » (HAS, 2012).

C'est à partir de 2006 et la mise en place de recommandations sur la prescription de psychotropes chez la personne âgée (HAS, 2006) que les autorités ont engagé un travail de fond en lançant un programme pilote sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA 2006-2013) a pour but d'améliorer la prescription et de surveiller le risque iatrogénique pour l'éviter. Les résultats de cet ensemble d'action seront connus au début de l'année 2014.

Il existe d'autres alternatives au traitement hypnotique dont les effets bénéfiques sont réels mais difficiles à prouver. Parmi elles, le pharmacien d'officine peut conseiller la phytothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie en fonction des attentes du patient.

Partie III - Les thérapeutiques alternatives et le rôle du pharmacien à l'officine

L'objectif de cette dernière partie est de proposer un schéma thérapeutique en cas de plainte de troubles du sommeil par une personne âgée à l'officine en s'appuyant sur des choix de traitements utilisables chez cette catégorie de patients et appartenant à des thérapeutiques alternatives dont l'efficacité a été reconnue par des études.

1. Phytothérapie

(Bruneton, 2012 ; Marceau, 2013 ; Templé, 2011)

La phytothérapie emploie des parties de végétaux ou la plante entière pour traiter une pathologie donnée. Même si certains anticancéreux ou antihypertenseurs sont extraits en totalité ou partiellement de plantes, les nombreuses indications de la phytothérapie se limiteront principalement aux pathologies bénignes respiratoires, articulaires, circulatoires, digestives, urinaires ou en cas de stress, de troubles du sommeil ou encore d'asthénie.

Cette thérapie naturelle n'entraîne pas d'accoutumance ou de dépendance mais peut tout de même causer des interactions médicamenteuses :

- le millepertuis induit fortement l'action de certains enzymes des cytochromes P₄₅₀ (CYP), notamment le CYP 3A4 dont le rôle est de métaboliser de nombreux principes actifs pour qu'ils soient par la suite éliminés. La prise de millepertuis entraîne donc une diminution de la concentration sanguine en principe actif ce qui peut avoir de graves conséquences, notamment lorsqu'il s'agit d'anticoagulant (risque de formation de caillot de sang). Cet effet est majoritairement dû à l'hyperforine (Williamson et al, 2013) ;
- Les extraits liquides à base de plantes sont souvent hydro-alcooliques (teintures ou certains extraits fluides). Leur association à la plupart des psychotropes est déconseillée en raison de l'accentuation de la sédation.

Il existe de nombreuses plantes dont la toxicité peut aller d'un simple trouble digestif à un arrêt respiratoire ou cardiaque entraînant la mort : belladone, ciguë, datura, if, aconit... Par ailleurs, l'utilisation à des fins thérapeutiques d'une plante n'exclue pas la présence d'effets secondaires (notamment toxicité hépatique) ou de contre-indications.

1.1 Règlementation

Depuis 1941 et la suppression de la profession d'herboriste, les plantes médicinales inscrites aux pharmacopées française et européenne font partie du monopole pharmaceutique mais il existe toutefois des exceptions : en 1979 (Décret n°79-480 du 15 juin 1979), une liste 34 plantes échappant au monopole a été établie et cette dernière a été remplacée en août 2008 (Décret n° 2008-841 du 22 août 2008). Ce sont dorénavant 148 plantes qui peuvent être vendue en dehors des officines. Ces plantes peuvent ainsi entrer dans la composition de compléments alimentaires et doivent donc uniquement respecter la réglementation des aliments de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) qui impose un étiquetage précis et des doses maximales pour les vitamines et minéraux et demande aux fabricants depuis fin 2012 (Règlement n°432/2012 du 16 mai 2012) de prouver les allégations ayant un effet sur la santé. Une allégation santé est une indication ou une présentation qui suggère un lien entre le produit et la santé (ex : tisane pour le sommeil). Désormais, seules 222 allégations santé sont reconnues et autorisées en Europe puisqu'elles sont fondées sur une efficacité prouvée ou reconnue par un usage traditionnel (ANSM – Bulletin Juridique, 2009).

Jusqu'en août 2013, le mélange de ces plantes sorties du monopole pharmaceutique n'était possible que pour quelques une : tilleul, verveine, camomille, menthe, oranger, cynorrhodon, hibiscus mais un nouveau décret publié en août 2013 (Arrêté du 12 juillet 2013) autorise les pharmacies à réaliser des mélanges de plantes pour utilisation en tisane. Dans l'avis aux fabricants publié en 1998 par l'agence du médicament, on retrouve 19 plantes pour l'indication « *Traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil* » (Agence du médicament, 1998) :

- Anémone pulsatille (parties aériennes fleuries fraîches) ;
- Aspérule odorante (parties aériennes fleuries) ;
- Aubépine (fleur, sommité fleurie) ;
- Ballote noire (sommité fleurie) ;
- Coquelicot (pétale) ;

- Eschscholtzia (parties aériennes fleuries) ;
- Gaillet (parties aériennes) ;
- Gattilier (fruit) ;
- Houblon (inflorescence femelle) ;
- Laitue vireuse (feuille) ;
- Lavande (fleur) ;
- Mélilot (partie aérienne) ;
- Mélisse (feuille) ;
- Oranger amer (épicarpe, mésocarpe) ;
- Oranger doux (feuille, fleur) ;
- Passiflore (parties aériennes) ;
- Tilleul (inflorescence) ;
- Valériane (organes souterrains) ;
- Verveine odorante (feuille).

Seules 15 de ces plantes peuvent être utilisées dans les mélanges pour tisane : l'anémone pulsatile, le gaillet, la laitue vireuse et l'oranger doux en sont exclus.

1.2 Les sources d'information

Les médicaments à base plantes bénéficient depuis 2004 d'une autorisation de mise sur le marché simplifiée lorsque leur formulation se base sur un usage traditionnel (Directive 2004/24/CE du 31 Mars 2004) : leur efficacité ne doit alors pas être prouvée, seul l'usage traditionnel doit être démontré sur trente ans, dont au moins quinze ans dans un pays de la communauté européenne. Les usages traditionnels de nombreuses plantes sont ainsi détaillés dans des monographies élaborées par le comité des médicaments à base de plantes (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC). Pour certaines plantes, des études ont démontré leur efficacité et leur emploi se base donc sur un usage bien établi. Le niveau de preuve concernant l'action thérapeutique de la plante est alors plus important.

L'European scientific cooperative on phytotherapy (ESCOP) est une organisation qui harmonise et collecte les informations scientifiques sur l'usage des plantes en Europe qui sont ensuite publiées. Les dernières mises à jour datent de 2009 (ESCOP, 2009).

1.3 Plantes utilisées dans les troubles du sommeil légers

Parmi les dix-neuf plantes pouvant être utilisées en cas d'état neurotonique, certaines ont un emploi plus répandu lors de troubles du sommeil en raison de leurs usages traditionnels et/ou bien établis.

a- La valériane

(Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., en ligne, ESCOP, 2009)

La valériane (*Valeriana officinalis* L. Valerianaceae), aussi appelée herbe aux chats ou herbe de Saint Georges, est une plante herbacée vivace (figure 19). Consommée depuis l'antiquité pour traiter de nombreux maux, on la retrouve dans les régions tempérées de l'hémisphère nord, de l'Europe à l'Asie.



Figure 19 - *Valeriana officinalis* L. Valerianaceae

(d'après IESV, en ligne)

Botanique

La tige d'un mètre est creuse, cylindrique, cannelée et ramifiée dans sa partie supérieure.

Les feuilles dont le bord est dentelé comportent un nombre impair de folioles opposées de 5 à 9 selon la variété. Les fleurs blanches ou roses pâles forment un corymbe (ou une ombelle) en haut de la tige et fleurissent en mai. Le fruit est un akène doté d'une aigrette plumeuse.

Les parties souterraines (rhizome, racines et stolons) constituent la drogue comme le décrit la monographie de la pharmacopée européenne basée sur l'usage traditionnel du rhizome sous forme d'extrait liquide (teinture) ou sec, de jus de racine fraîche pressée ou d'huile.

Composition chimique

Parmi les nombreuses molécules contenues dans la drogue, on trouve : de l'acide valérique, des flavonoïdes (hesperidine et linarine), des monoterpènes volatiles (contenus dans l'huile essentielle), des lignanes, des esters d'iridoïdes (mieux connus sous le nom de valépotriates) ainsi que du GABA. La composition varie naturellement en fonction du lieu et de la date de récolte et de la variété produite. La proportion d'éthanol dans le solvant permet aussi de sélectionner les molécules à extraire : un fort taux solubiliserait davantage les valépotriates, cytotoxiques *in vitro*, tandis qu'un mélange hydro alcoolique à 50% extrairait plus d'acide valérique. Il est donc préférable d'éviter les poudres ou les extraits alcooliques en raison de la présence des iridoïdes.

La principale molécule active est l'acide valérique : c'est un sesquiterpène hydrosoluble qui possède *in vitro* une forte affinité pour le récepteur GABA. Mais l'action sédative relève de la présence de toutes les molécules extraites de la drogue (mis à part les valépotriates).

Indications

La monographie de la valériane de l'HPMC de l'agence européenne du médicament (EMA) contient un usage traditionnel et un usage bien établi : traditionnellement, la valériane est employée pour soulager le stress léger et ses symptômes et faciliter le sommeil. L'usage bien établi concerne le soulagement de la tension nerveuse légère et des troubles du sommeil.

Le niveau des preuves étant supérieur, seules les informations relatives à l'usage bien établi seront développées ci-dessous.

Posologie

La monographie ne retient que les extraits hydro alcooliques (contenant jusqu'à 70% d'éthanol v/v) ou hydro méthanoliques (à 50% de méthanol v/v) comme ayant un usage établi chez les adultes et enfants de plus de 12 ans. L'usage chez la femme enceinte ou allaitante est déconseillé à cause de l'absence d'étude.

La posologie efficace est une dose d'extrait de 187 à 500 mg par prise, de préférence une demi-heure avant le coucher.

Effets indésirables et interaction médicamenteuse

Les effets secondaires sont faibles à la dose usuelle, de légers troubles gastro-intestinaux et des nausées ont été rapportés. En cas de surdosage, des symptômes supplémentaires apparaissent : fatigue, sensation d'oppression dans la poitrine, étourdissements, tremblements de la main, mydriase. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas le même et que la combinaison avec l'alprazolam n'ait pas potentialisé la somnolence, l'association à l'alcool ou à un traitement anxiolytique ou hypnotique est à éviter en raison du risque d'augmentation de l'effet hypnotique. Certaines interactions médicamenteuses sont à prendre en compte : diminution de l'absorption du fer à cause des tanins et augmentation du risque de saignements (à cause des flavonoïdes) pour l'utilisation à haute dose de la valériane (Williamson et al, 2013).

Efficacité

La revue Prescrire de Décembre 2009 indiquait qu'en l'état des études menées sur les différentes plantes traditionnellement utilisées dans les troubles mineurs du sommeil, seule la Valériane améliorait nettement la qualité du sommeil *versus* placebo et comporterait une activité proche de certains hypnotiques prescrit à faible dose (La Revue Prescrire, 2009). La valériane est donc une alternative raisonnable compte tenu de l'absence d'effet indésirable lors d'une utilisation d'extraits aqueux ou hydro alcooliques de titre faible (moins de 70% d'éthanol) afin d'éviter l'ingestion de valépotriates.

Une méta- analyse de 2011 indiquait par ailleurs que trois études sérieuses prouvaient l'efficacité de la valériane dans les troubles du sommeil légers ou modérés (Nunes et al, 2011). Sa bonne tolérance et le peu d'effets secondaires en font la plante à conseiller en première intention (Williamson et al, 2013).

NB : Le drug extract ratio (DER), permet de calculer la quantité de plante sèche présente dans une préparation en fonction de la quantité de solvant utilisée. Un DER de 1 : 1 signifie qu'une partie d'extrait correspond à une partie de plante sèche. Un DER de 1 : 10 (ex : teinture mère) correspond à une dilution au dixième de la drogue sèche alors qu'un DER de 10 : 1 indique que la plante a été concentrée par évaporation du solvant (la masse de la plante sèche est alors dix fois plus importante que la masse de l'extrait obtenu).

Ainsi, 10 grammes de teinture mère (DER 1 : 10) correspondent à 1 gramme de drogue sèche et à 200 mg d'extrait sec (DER 5 : 1).

Les phytomédicaments

De nombreux médicaments à base de plantes contiennent de la valériane :

- Elusane[®] valériane : gélules d'extrait sec hydro-alcoolique dosées à 200 mg. La posologie conseillée de 2 gélules à prendre le soir avant le coucher permet d'atteindre la dose recommandée par la monographie de l'HPMC ;
- Arkogélules[®] valériane : gélules de poudre de racine totale dosées à 350 mg. La posologie conseillée de 4 gélules par jour (deux au dîner et deux au coucher) n'apporte que la moitié de la dose efficace. De plus, l'utilisation de la poudre de racine s'écarte de l'usage traditionnel (extrait hydro-éthanolique) et apporte des valépotriates qui sont cytotoxiques *in vitro* ;
- Euphytose[®] : comprimés à base d'extraits hydro-alcooliques de valériane et de passiflore, dosés respectivement à 50 et 40 mg associées à des extraits aqueux d'aubépine et de ballote, dosés à 10 mg chacun. La posologie conseillée d'un comprimé au dîner et d'un autre au coucher n'apporte que 100 mg de valériane en extrait, soit l'équivalent de moins de 500 mg de drogue sèche. De plus, la présence de ballote contre-indique l'utilisation de ce médicament sur le long terme à cause du risque d'hépatotoxicité ;
- Tisane Médiflor[®] n°14 : sachets pour infusion contenant un mélange de drogues sèches (Valériane, racine : 360 mg ; Passiflore, partie aérienne 360 mg ; Aubépine, sommité fleurie : 270 mg ; Mélisse, feuille : 180 mg ; Tilleul, inflorescence : 180 mg ; Bigaradier, feuille : 450 mg). Même si les six plantes contenues sont toutes traditionnellement utilisées en cas d'insomnie légère, la posologie pour les troubles mineurs du sommeil d'un sachet pris en tisane au dîner, une deuxième avant le coucher et éventuellement une dernière au cours de la nuit ne permet pas d'atteindre les doses efficaces. Néanmoins, l'action de boire une tisane peut activer le rituel préparant au sommeil ;
- Tranquital[®] : comprimés d'extrait hydro-alcoolique de valériane dosé à 34,6 mg et d'extrait aqueux d'aubépine dosé à 37,8 mg. La posologie de 4 à 6 comprimés par jour n'apporte que la moitié de la dose recommandée ;
- Spasmine[®] : comprimés d'extrait hydro-alcoolique de valériane dosé à 120 mg et de poudre de sommités fleuries d'aubépine dosée à 100 mg. La posologie conseillée est de 2 à 4 comprimés le soir. Quatre comprimés pris en deux prises permettent d'apporter la dose efficace pour la valériane et l'aubépine. Cependant, l'utilisation de

poudre totale pour l'aubépine s'éloigne de l'usage traditionnel (tisane ou extrait hydro-éthanolique) ;

- Biocardé® : Solution buvable à base d'un mélange de teintures mère de plantes (Aubépine, sommité fleurie et fruit : 40 % ; Agripaume, partie aérienne : 15 % ; Valériane, racine : 15 % ; Avoine, parties aériennes fleuries : 10 % ; Mélisse, parties aériennes : 10 % ; Passiflore, parties aériennes : 10 %). La posologie recommandée pour les troubles du sommeil de 15 gouttes au dîner et 15 autres au coucher apporte 0,75 mL soit moins d'un gramme du mélange. La quantité de valériane administrée par jour est donc d'environ 100 mg de teinture mère ce qui équivaut à 10 mg de drogue sèche. L'alcool contenu dans cette solution contre-indique l'association à tout médicament pouvant induire des somnolences.

Les deux phytomédicaments les mieux dosés sont donc Elusane® valériane et Spasmine®, le premier ne contient que de la valériane et sera utilisé en cas de troubles légers du sommeil alors que l'aubépine contenue dans le second permettra d'atténuer les difficultés d'endormissement liées à des palpitations cardiaques.

b- Passiflore

(Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., en ligne ; ESCOP, 2009 ; Dhawan et al, 2004)

Botanique

Cultivée par les Aztèques, la passiflore (*Passiflora incarnata* L. Passifloraceae), littéralement « Fleur de la Passion » à cause de la ressemblance de sa fleur avec la passion du Christ, fut importée d'Amérique centrale au XVI^{ème} siècle. C'est une liane vivace des climats tropicaux et subtropicaux qui se fixe aux supports par l'intermédiaire de vrilles et dont la tige creuse peut atteindre 10 mètres (*figure 20*). Les feuilles, alternes, se composent de 3 lobes. La fleur, d'un diamètre de 5 cm environ, possède 3 bractées, un calice à 5 sépales et une corolle à 5 pétales libres surmontée de deux couronnes de filaments colorés. Le fruit, ovoïde et charnu, mesure en moyenne 6 cm de long. Les parties aériennes constituent la drogue selon les pharmacopées européenne et française.



Figure 20 - *Passiflora incarnata* L. *Passifloraceae*
(d'après IESV, en ligne)

Composition chimique

Les passiflores contiennent des flavonoïdes, notamment dans les feuilles (apigénine, lutéoline, isovitéxine), des alcaloïdes appartenant au groupe des harmanes et en quantité moindre, du maltol et de l'isomaltol, de l'huile essentielle à linalol, carvone, trans anéthol et eugénol, des caroténoïdes et de la vitamine C.

Indications

En raison des faibles niveaux de preuve retrouvés dans les différentes études sur son action (Ngan et al, 2011 ; Speroni et al, 1988), l'utilisation de la passiflore se base sur un usage traditionnel : ainsi, la monographie de l'HMPC indique « traditionnellement utilisés pour soulager les symptômes légers de stress mental et à faciliter le sommeil, chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans ». Cette plante sera donc indiquée dans les troubles légers du sommeil avec difficultés d'endormissement, en seconde intention à cause du faible nombre d'étude prouvant son efficacité. Par ailleurs, on ne connaît pas précisément son mécanisme d'action.

Posologies

De 0,5 à 2 grammes de plante sèche jusqu'à 4 fois par jour en cas d'anxiété (ce qui correspond à 200 mg d'extrait sec par prise). En cas de troubles du sommeil, une prise sera faite au cours du dîner et une seconde trente minutes avant le coucher. Même si aucun effet secondaire n'a été relevé, l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez les enfants de moins de 12 ans est déconseillé en raison de l'absence d'étude.

Utilisation traditionnelle

En cas d'insomnie légère, les feuilles séchées de passiflore peuvent être consommées entières ou sous forme d'extrait. Comme pour la valériane, l'association de la passiflore aux hypnotiques est à éviter en raison du risque d'addition des effets de somnolence, notamment à haute dose. L'augmentation du risque de saignements lié aux flavonoïdes est également à prendre en compte (Williamson et al, 2013).

Les phytomédicaments

La passiflore est souvent associée à d'autres plantes, comme la valériane (Euphytose[®], Biocard[®], tisane Médiflor[®] 14) qui complètent son action :

- Elusane[®] passiflore : gélules d'extrait sec hydro-alcoolique dosées à 200 mg. La posologie conseillée d'une gélule le matin et une autre au dîner permet d'atteindre la dose recommandée par l'usage traditionnel. Les deux prises quotidiennes peuvent se conjuguer au dîner et au coucher en cas de troubles du sommeil ;
- Arkogélules[®] passiflore : gélules de poudre totale de parties aériennes dosées à 300 mg. La posologie conseillée de 4 gélules par jour (deux au dîner et deux au coucher) n'apporte que la moitié de la dose efficace. L'utilisation de la poudre totale s'éloigne de l'usage traditionnel ;
- Passiflorine[®] : Solution buvable à base d'extrait fluide de passiflore dosé à 500 mg par cuillère à café et de teinture d'aubépine dosée à 500 mg par cuillère à café. La posologie indique 1 à 4 cuillères à café (en une ou deux prises) avant le coucher. La dose de passiflore recommandée par l'usage traditionnel est atteinte pour une prise de 4 cuillères à café mais ce n'est pas le cas pour l'aubépine (200 mg d'équivalent en drogue sèche contre 300 mg minimum par prise). Par ailleurs, l'alcool contenu dans cette solution contre-indique l'association à tout médicament pouvant induire des somnolences ;
- Plenesia[®] : comprimés contenant 150 mg d'extrait hydro-alcoolique de passiflore et 150 mg d'extrait aqueux d'eschsoltzia. La posologie est de 2 à 3 comprimés par jour et permet d'atteindre les doses recommandées par l'usage traditionnel de la passiflore. L'eschsoltzia ne possède pas de monographie de l'HMPC, le niveau d'efficacité est donc faible mais les doses décrites dans l'avis aux fabricants publié en 1998 par l'ANSM sont atteintes elles aussi ;
- Santane[®] N 9 : sachets pour infusion contenant un mélange de drogues sèches (Passiflore : 255 mg ; Aubépine, sommité fleurie : 300 mg ; Mélisse, feuille : 225 mg ;

Tilleul, inflorescence : 300 mg ; Houblon : 120 mg). Même si les cinq plantes contenues sont toutes traditionnellement utilisées en cas d'insomnie légère, la posologie pour les troubles mineurs du sommeil d'un sachet en infusion au coucher ne permet pas d'atteindre les doses efficaces. Par ailleurs, les parties utilisées pour la passiflore et le houblon ne sont pas mentionnées. La présence de houblon contre-indique l'utilisation de cette tisane chez les femmes ayant un antécédent familial de cancer hormono-dépendant (seins, ovaires ou utérus). Néanmoins, l'action de boire une tisane peut être associée au rituel préparant au sommeil.

Elusane[®] passiflore et Plénésia[®] sont les deux seuls phytomédicaments à être dosés correctement. Bien que la dose d'eschsoltzia soit acceptable dans Plénésia[®], le manque de preuve sur son action et l'absence d'usage traditionnel sont un frein à l'utilisation de ce phytomédicament qui peut tout de même être utilisé pour l'action de la passiflore.

c- Plantes utilisées pour atténuer les symptômes du stress

L'anxiété et le stress sont souvent à l'origine de troubles du sommeil et le traitement de l'origine de ces troubles est nécessaire dans la plupart des cas afin d'éviter que les insomnies ne reviennent quelques jours après l'arrêt du traitement.

L'aubépine

(ESCOP, 2009)

Botanique

L'aubépine (*Crataegus monogyna* Jacq. et *Crataegus laevigata* Poir., Rosaceae) est un arbuste buissonnant pouvant atteindre 5 à 10 mètres de haut. Très répandu dans l'hémisphère nord, on le retrouve en France dans les haies puisque ses branches sont recouvertes d'épines longues et solides (*figure 21*). Les feuilles ovales, alternes et pétiolées, possèdent 3 à 5 lobes dentés chez *C. laevigata* et 3 à 7 lobes peu dentés pour *C. monogyna*. Les fleurs, blanches et parfois roses, sont composées de 5 sépales libres et sont regroupées par corymbe de 10 à 15 et fleurissent au cours du mois d'avril ou mai. Le fruit ovoïde, appelé cenelle, est un pseudo-fruit charnu rouge-brun à chair jaune-brun et mesure entre 6 et 10 mm de long et 4 à 8 mm de large. La graine allongée est unique chez *C. monogyna* alors que le fruit de *C. laevigata* est un peu plus long et renferme 2 à 3 graines (Reynaud, 2002). La drogue est constituée par les sommités fleuris (feuilles, tiges et fleurs).



Figure 21 - *Crataegus laevigata* Poir., *Rosaceae*
(d'après IESV, en ligne)

Composition chimique

L'aubépine contient en quantité importante des flavonoïdes (Bernatoniene et al, 2008) :

- O-hétérosides de flavones dont hyperoside ;
- Rutoside ;
- C-hétérosides de flavones dont vitexine ;
- Flavanols, aussi appelés tanins condensés ou pro-anthocyanidols (épicatechine et catéchine).

Parmi les autres composés, on retrouve des saponosides tri-terpéniques, des acides phénoliques (acides chlorogénique et caféique) et de la vitamine C.

Indications

L'action des extraits d'aubépine serait imputable aux pro-anthocyanidols dont l'action sur le cœur entraîne une diminution des palpitations et le renforcement des contractions cardiaques. L'ESCOP reconnaît l'usage des extraits d'aubépine dans le traitement « des insuffisances cardiaques légères, des troubles cardiaques liés à la nervosité et comme soutien des fonctions du cœur et des vaisseaux ». On réservera donc l'usage de cette plante aux états anxieux ou nerveux avec troubles de l'endormissement et du sommeil. On la retrouve d'ailleurs fréquemment associée à d'autres drogues comme la valériane (Tranquital®). L'activité anti-oxydante de l'aubépine est due à l'épicatechine et la catéchine.

Posologies

L'aubépine se présente sous la forme d'extraits hydro alcooliques ou de plante sèche infusée (tisane). Les posologies traditionnelles pour l'extrait fluide (1 : 1,3-3,2) sont de 2 à 2,5 mL par jour en 2 à 3 prises ou 1 à 2 mL pour les teintures (1 : 5) trois fois par jour. Pour la plante sèche, il faudra infuser 0,3 à 1 gramme d'aubépine trois fois par jour.

Aux doses recommandées, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté (douleurs abdominales passagères ou palpitations en cas de forte ingestion) et la seule précaution d'emploi concerne les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui doivent consulter leur médecin traitant avant la prise d'aubépine. En raison de l'absence d'étude, l'usage chez la femme enceinte ou allaitante est déconseillé.

Utilisation traditionnelle

Les fleurs séchées d'aubépine sont utilisées en infusion pour calmer les palpitations cardiaques liées au stress. Il n'y a pas d'interaction médicaments entre l'aubépine et les médicaments, même pour les molécules à action cardiaque (Williamson et al, 2013).

Phytomédicaments

On retrouve les extraits d'aubépine commercialisés seuls ou en association à d'autres plantes la valériane ou la passiflore (Euphytose[®], Biocardé[®], tisane Médiflor[®] 14, Tranquital[®], Passiflorine[®], Santane[®] N 9, Spasmine[®]) :

- Elusane[®] aubépine : gélules d'extrait sec hydro-alcoolique dosées à 200 mg. La posologie conseillée d'une gélule le matin et une autre au dîner permet d'atteindre la dose recommandée par l'usage traditionnel ;
- Arkogélules[®] aubépine : gélules de poudre totale de sommités fleuries dosées à 350 mg. La posologie conseillée de 3 gélules par jour est faible mais apporte la dose recommandée par l'usage traditionnel. Toutefois, l'utilisation de poudre totale s'éloigne de l'usage traditionnel de la plante ;
- Cardiacalm[®] : comprimés d'extraits d'aubépine dosés à 100 mg. La posologie conseillée d'un comprimé au dîner et de deux autres avant le coucher apporte une dose suffisante par rapport à l'usage traditionnel. La partie utilisée pour réaliser les extraits n'est pas indiquée ;
- Sédopal[®] : comprimés composés de poudre de sommité fleurie d'aubépine dosée à 120 mg, de poudre de parties aériennes d'eschsoltzia dosée à 120 mg et de poudre de sommité fleurie de mélilot dosée à 120 mg. La posologie de deux à quatre

comprimés n'apporte pas assez de drogue sèche pour amener une action qui favoriserait le sommeil. De plus, l'utilisation de poudre totale s'éloigne de l'usage traditionnel et la présence de mélilot (plante qui n'est reconnue par l'ESCOP que dans le traitement « des symptômes de l'insuffisance veineuse et des varices ») contre-indique la prise de ces comprimés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou traités par anticoagulant.

Elusane[®] aubépine, Spasmine[®] et Cardiacalm[®] sont les trois phytomédicaments à être dosés correctement en aubépine. En cas d'insomnie liée à des palpitations, la composition de Spasmine[®] est la plus adaptée. En cas de palpitations imputables au stress, il est préférable de choisir Elusane[®] aubépine plutôt que Cardiacalm[®] puisque ce dernier médicament ne mentionne pas la partie utilisée pour réaliser les extraits.

La mélisse

(Bruneton, 2009 ; Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., en ligne)

Botanique

Originnaire du pourtour méditerranéen et d'Asie, la mélisse (*Melissa officinalis* L. Lamiaceae) est un arbrisseau vivace que l'on retrouve dans les haies et les bois (figure 22). Ses feuilles ovales, cordiforme et rugueuses au toucher dégagent une odeur citronnée lorsqu'on les froisse. Les fleurs blanches ou roses pâles sont groupées en épis à la base des feuilles. Le calice est en forme de cloche. La récolte des feuilles de mélisse se déroule de juin à septembre.



Figure 22 - *Melissa officinalis* L. Lamiaceae
(d'après IESV, en ligne)

Composition chimique

La feuille de mélisse contient des acides rosmarinique, coumarinique, caféique et chlorogénique ainsi que des tanins et des flavonoïdes (isoquercitroside, rhamnocitrine, lutéolol). On en extrait par ailleurs l'huile essentielle riche en citral, responsable de l'activité antibactérienne, calmante, antispasmodique et sédative.

Indication

La feuille de mélisse est un antispasmodique naturel qui permet de diminuer les spasmes dus au stress. L'HPMC de l'EMA (dont la monographie a été réactualisée en 2013) indique un usage traditionnel « pour soulager les symptômes légers de stress mental et à faciliter le sommeil » ainsi que dans le « traitement symptomatique des formes légères de douleurs intestinales, y compris les ballonnements et les flatulences. ».

Posologies

Les posologies traditionnelles sont de 1,5 à 4,5 grammes de plante fraîche par prise (soit environ 500 mg d'extrait), 3 fois par jour. La prise de mélisse pourrait interagir avec la régulation de la *Thyroïd Stimulating Hormone* (TSH), l'hormone qui contrôle la production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde. Par précaution, les patients souffrant de dérégulation de cette glande doivent éviter la prise de mélisse (Williamson et al, 2013).

Phytomédicament et compléments alimentaires

La mélisse est majoritairement associée à d'autres plantes (Biocardé[®], tisane Médiflor[®] 14, Santane[®] N 9) :

- Arkogélules[®] mélisse : gélules de poudre totale de feuille dosées à 275 mg. La posologie conseillée de 3 à 5 gélules par jour est faible et apporte moins d'un tiers de la dose recommandée par l'usage traditionnel. De plus, l'utilisation de poudre totale s'éloigne de l'usage traditionnel de la plante ;
- Euphytocalm[®] : solution buvable à base d'extrait de feuilles de mélisse dosé à 300 mg et de magnésium dosé à 45 mg. La posologie conseillée de deux doses en une prise au dîner permet d'atteindre la dose recommandée par l'usage traditionnel. L'apport de magnésium, qui est conseillé en cas d'irritabilité ou de nervosité, ne représente qu'un quart des apports journaliers conseillés mais permet tout de même de compléter les apports alimentaires. Ce sirop peut être utilisé chez l'enfant dès 3 ans ;

- Sériane[®] nuit : gélules contenant 100 mg d'extrait de mélisse, 56mg de magnésium marin, 75 mg d'hydrolysate de protéines de lait (soit 1,35 mg d' α -casozépine), 1,5 mg de zinc et 0,7 mg de vitamine B6. La posologie conseillée de 2 gélules après le dîner ne permet pas d'apporter suffisamment de mélisse pour se rapprocher de l'usage traditionnel. L' α -casozépine est une molécule produite à partir de la caséine du lait dont certaines études ont révélées un mode d'action similaire aux benzodiazépines puisqu'elle possède une affinité pour le récepteur GABA (Miclo et al, 2001) tandis que d'autres prouvent son efficacité comme anxiolytique chez l'homme et l'animal (Araujo et al, 2010 ; Bénézech et al, 2009 ; Guesdon et al, 2006). L'utilisation d'un extrait sec n'est pas très judicieuse puisque les composés volatiles de l'huile essentielle ne seront pas présents ; or, l'activité antispasmodique de la mélisse s'exerce grâce à l'ensemble de ses composants.

Euphytocalm[®] et Sériane[®] nuit sont des compléments alimentaires, les garanties d'efficacité, de qualité et de sécurité sont donc moins importantes que pour un phytomédicament. La mélisse est une plante reconnue pour ses effets antispasmodiques mais seul Euphytocalm[®] est suffisamment dosés pour obtenir une action suffisante. Ce complément alimentaire est utilisable chez l'enfant de plus de 3 ans ainsi que chez l'adulte.

d- Les autres plantes

Associées aux 4 précédentes, les plantes suivantes permettent d'en compléter l'action, même si, bien souvent, on les retrouve dans des compléments alimentaires « apaisants » ou « relaxant » où elles sont mélangées entre elles.

Eschscholtzia

Cette papavéracée herbacée (*Eschscholtzia californica* Cham.) appelée le pavot de Californie est, comme son nom l'indique, originaire de la façade pacifique des Etats-Unis. Cette plante annuelle d'environ 40 cm de haut laisse échapper un latex incolore lorsqu'on la coupe. Sa tige est creuse et cannelée et les feuilles vert glauque sont pétiolées et très découpées. Les fleurs de couleur vive (jaune à orange) sont solitaires et comportent 4 pétales libres et opposés. Les parties aériennes fleuries séchées, qui composent la drogue, contiennent comme les autres papavéracées des alcaloïdes (environ 0,5 %) tels que pavines (eschscholtzine ou californidine), protopine et aporphines ainsi que des hétérosides

cyanogénétique, des caroténoïdes (responsables de la couleur orangée des racines et des pétales de fleur), des phytostérols ou encore des flavones. Ce sont les racines qui sont les plus riches en alcaloïdes avec environ 3 % de la plante sèche.

Traditionnellement (avis fabricants 1998), on utilise les parties aériennes fleuries réputées pour leur effet inducteur du sommeil à raison d'un gramme de plante sèche deux fois par jour. La teinture mère sera quant à elle réalisée avec la plante entière. Les alcaloïdes, certes peu abondants, sont néanmoins responsables d'une analgésie légère, ce qui est intéressant dans le cas d'insomnie imputables à des douleurs (notamment articulaires).

Le manque d'études sur son action ainsi que sur les doses à administrer ou les effets indésirables chez l'adulte et la femme enceinte ou allaitante doit inciter les patients à la prudence et à lui préférer une autre plante sédative.

Tilleul

La fleur du tilleul (*Tilia cordata* Mill. *Tiliaceae*) contient notamment des flavonoïdes (isoquercitroside, quercitroside et kaempférol) impliqués dans l'action calmante en cas de stress et facilitent l'endormissement. Concernant l'usage traditionnel, l'HPMC de l'EMA ne reprend que l'atténuation du stress comme usage traditionnel ainsi qu'un soulagement des symptômes du rhume (Aguirre-Hernández, 2010 ; Community herbal monograph on *Tilia cordata* Mill., en ligne).

Les inflorescences se consomment habituellement en infusion.

Houblon

Le houblon (*Humulus lupulus* L. *Cannabaceae*), dont on utilise les inflorescences femelles ou cônes, contient aussi des flavonoïdes (isoquercitroside et rutoside) ainsi que des dérivés du phloroglucinol (lupulone, humulone) qui vont agir en diminuant les effets du stress. Son usage traditionnel dans les troubles mineurs du sommeil est également reconnu. Compte tenu de la présence de phytoestrogène (8-prénylnaringénine), le houblon est déconseillé chez l'enfant et chez les femmes avec antécédent de cancer hormono-dépendant (seins, ovaires ou endomètre). Cette propriété sera tout de même utile en cas de trouble du sommeil, d'irritabilité et de nervosité liés à la ménopause, après avis médical (Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., en ligne).

Ballote

La ballote noire (*Ballota nigra* L., *Lamiaceae*) est une plante herbacée traditionnellement utilisée pour ses propriétés antispasmodiques, anxiolytiques et sédatives. Les sommités fleuries constituent la drogue et contiennent de nombreux composés phénoliques (en particulier du forsythoside B, du verbascoside et des acides chlorogénique et caféïques) et des acides organiques, comme les acides ascorbique, citrique et quinique (Vrchovska et al, 2007). Bien qu'il n'existe pas de monographie de l'HMPC pour cette plante, l'ESCOP indique une posologie d'1,5 à 5 grammes de drogue sèche par jour. Les extraits peuvent se faire par un solvant aqueux ou hydro-éthanolique jusqu'à 45 % d'éthanol. Il n'y a pas de durée limite pour le traitement ; toutefois, la présence de diterpènes furaniques seraient la cause des atteintes hépatiques observées chez certains patients ayant consommé Euphytose[®] (La revue prescrire, 2007). Il est donc préférable d'éviter la prise chronique de phytomédicaments à base de ballote et d'en déconseiller l'usage aux personnes souffrant d'insuffisance hépatique.

La phytothérapie peut donc être utilisée chez la personne âgée se plaignant d'insomnie. Bien que la majorité des médicaments commercialisés à l'heure actuelle sont des mélanges de plantes aux vertus sédatives ou calmantes, il est préférable d'utiliser une plante seule et de choisir en particulier la valériane, seule plante reconnue par un nombre suffisant d'études comme ayant une action sédative. Même si le niveau de preuve sur son efficacité est plus faible, la passiflore peut très bien remplacer ou être associée à la valériane. L'instauration d'un traitement par phytothérapie nécessitera tout de même un examen des interactions médicamenteuses éventuelles avec les traitements chroniques du patient.

2. Aromathérapie

(Association française de normalisation, 2000)

L'aromathérapie connaît comme la phytothérapie un regain d'intérêt depuis que les thérapeutiques « naturelles » retrouvent un attrait pour de nombreux patients. Bien qu'issue de plante, une huile essentielle est très concentrée en molécules actives et odorantes. Cette « médecine douce » doit donc être utilisée avec précaution et à doses faibles.

2.1 Utilisation

Concernant les troubles du sommeil, les huiles essentielles ont principalement un intérêt olfactif, on parlera alors d'effets calmants ou sédatifs, et sont utilisées par inhalation à l'aide d'un stick inhalateur ou d'un mouchoir ou en massage local en les diluant dans une huile végétale. Les prises orales sur un support neutre (comprimé neutre ou sucre) sont rares dans cette indication. La plupart des huiles essentielles sont déconseillées chez l'enfant de moins de 6 ans et chez la femme enceinte ou allaitante. Il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation chez le sujet âgé, il suffit de ne mettre qu'une à deux gouttes par prise, 2 à 3 fois par jour.

2.2 Réglementation

Les huiles essentielles répondent à la réglementation des médicaments à base de plantes puisqu'il n'existe pas de texte spécifique aussi bien en France qu'au niveau européen (Mascret, 2010). Cependant, on retrouve quelques huiles essentielles dans le monopole du pharmacien en raison de leur neurotoxicité, du risque de photosensibilisation ou de leur propriété irritante (Décret n°2007-1221 du 3 août 2007) :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium L.*) ;
- Petite absinthe (*Artemisia pontica L.*) ;
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris L.*) ;
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba Azzo*) ;
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens L.*) ;
- Thuya du Canada ou Cèdre blanc (*Thuja occidentalis L.*) et Cèdre de Corée (*Thuja Koraenensis Nakai*), dits "cèdre feuille" ;
- Hysopé (*Hyssopus officinalis L.*) ;
- Sauge officinale (*Salvia officinalis L.*) ;
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare L.*) ;
- Thuya (*Thuja plicata Donn ex D. Don.*) ;
- Sassafras (*Sassafras albidum [Nutt.] Nees*) ;
- Sabine (*Juniperus sabina L.*) ;
- Rue (*Ruta graveolens L.*) ;
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides L.* et *C. anthelminticum L.*) ;
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea [L.] Czernj. et Cosson*).

2.3 Toxicité

Les huiles essentielles sont lipophiles et traversent par conséquent les différentes barrières du corps : cutanée, digestive, placentaire, respiratoire ou hémato-encéphalique. En plus de l'irritation locale causée par une dose trop importante ou l'application d'une huile essentielle pure sur la peau, certaines molécules requièrent une attention particulière quant à leur toxicité (Roux, p.31, 2008 ; Franchomme et al, 1990 ; Couderc, 2001 ; Grosjean, 2011 ; Kaloustian et al, 2013 ; La revue prescrire, 2008) :

- Les phénols (carvacrol, thymol, eugénol) et les aldéhydes (citral, cinnamaldéhyde) provoquent une irritation de la peau et des muqueuses. Une dilution au 1/5^{ème} au ou 1/10^{ème} est donc obligatoire avant toute utilisation d'une huile contenant ces molécules. Par ailleurs, les huiles essentielles à phénol sont hépatotoxiques ;
- Les furanocoumarines (contenues dans les rutacées et les apiacées) déclenchent une réaction de photosensibilisation de la peau (*figure 23*). La réaction sera accentuée en cas de mélange d'huiles contenant des furanocoumarines ;

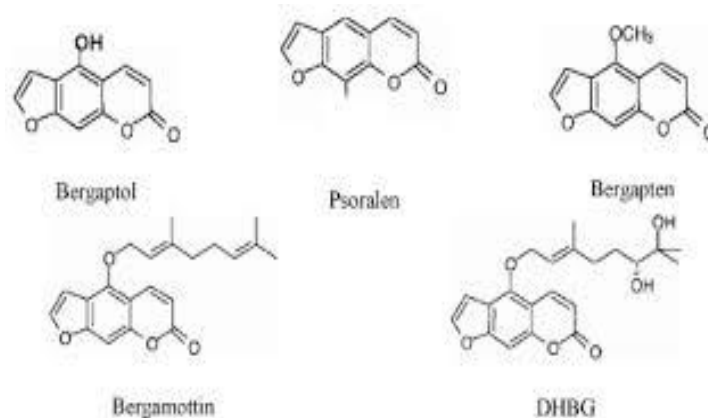


Figure 23 - Structures de cinq furanocoumarines
(d'après Ying-Ku, 2009)

- Les lactones sesquiterpéniques (astéracées) ont un fort pouvoir allergisant au niveau cutané. L'administration se fera au début sur une zone peu étendue ;
- Les cétones (carvone, thujone, verbénone, menthone,...) ont une neurotoxicité qui peut se déclencher à des doses faibles et plus particulièrement chez l'épileptique, l'enfant ou la personne âgée. Les huiles essentielles contenant des cétones sont contre-indiquées chez la femme enceinte à cause de leur propriété abortive.

2.4 Exemples d'huiles essentielles aux propriétés calmantes

En plus de la mélisse, on retrouve pour faciliter le sommeil, l'huile essentielle de :

- Verveine odorante (*Aloysia triphylla* Britt, *Verbenaceae*), riche en citral, géraniol, néral et limonène ;
- Camomille romaine (*Chamaemelum nobilis* All. *Asteraceae*) qui contient des lactones sesquiterpéniques, des monoterpènes (alpha pinène), des azulènes (chamazulènes) et des esters comme l'angélate d'isobutyle ;
- Bigaradier ou oranger amère (*Citrus aurantium* L. *ssp. aurantium*, *Rutaceae*), qui, extraite à partir des fleurs, portera le nom d'huile essentielle de néroli et sera riche en linalol, monoterpènes (limonène, bêta-pinène,...) et en sesquiterpénols (farnésol et nérolidol) alors que l'huile issue des feuilles sera dénommée huile essentielle de petit grain et contient majoritairement de l'acétate de linalyle et en moindres proportions du linalol, du limonène et de l'alpha-terpinéol. Bien que la première soit plus concentrée en molécule sédative (limonène), ces deux huiles sont calmantes et favorisent l'endormissement ;
- Lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Miller, *Lamiaceae*) dont la composition se rapproche de l'huile essentielle de petit grain : huile essentielle riche en acétate de linalyle et en linalol (Lewith, 2005).

Les études sur l'efficacité des huiles essentielles sont beaucoup plus rares que celles sur les phytomédicaments et les plantes médicinales. Il est par exemple difficile d'en expliquer le mode d'action : rôle des odeurs, des molécules actives ou synergie d'action.

Compte tenu du faible niveau de preuve sur l'efficacité et de la toxicité marquée pour certaines huiles essentielles, il est préférable de conseiller en première intention un phytomédicament plutôt qu'un produit d'aromathérapie.

3. L'homéopathie

Les troubles du sommeil font partie des conseils classiques en homéopathie, au même titre que les douleurs (liées à un coup, à l'arthrose ou à un effort intense) ou les pathologies ORL (Homeophyto, en ligne).

3.1 Réglementation

Malgré le manque d'études solides sur son action thérapeutique, l'homéopathie bénéficie du titre de médicament, puisque depuis 1941, la définition du médicament intègre les substances présentées « comme possédant des propriétés curatives ». Le médicament homéopathie bénéficie donc d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dont l'obtention est simplifiée. Il s'agit en effet d'un simple enregistrement qui sera validé d'après trois critères :

- La preuve de l'innocuité ;
- Une dilution suffisante de 2 CH ou 4 DH ;
- Une utilisation par voie orale ou externe.

Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire formule une demande de remboursement. A l'heure actuelle, le taux de remboursement est fixé à 30 % par la sécurité sociale même si la franchise médicale de 50 centimes par boîte réduit fortement ce taux : un peu plus de 5 % ou 10 centimes d'euro pour les tubes et moins de 3 % soit 5 centimes pour les doses. En 1965 est inscrite une monographie « préparation homéopathique » dans la Pharmacopée Française (alors appelée Codex de 1965 qui correspond à la VIII^{ème} édition de la Pharmacopée Française).

3.2 Intérêts

Le succès de l'homéopathie en France se retrouve dans les chiffres des ventes : en 2010, 3,5 % des boîtes de médicaments pour un chiffre d'affaire de 2,5 milliards d'euro. Un sondage Ipsos réalisé en mars 2012 indiquait qu'un Français sur deux utilisait des produits homéopathiques et qu'un Français sur trois le faisait de manière régulière (LEEM, en ligne).

L'intérêt de l'homéopathie réside dans sa facilité d'utilisation ; disponible sans ordonnance pour un coût relativement bas, cette thérapeutique n'occasionne des effets secondaires que très rarement (par exemple, erreur de dilution pour *Ricinus communis*) et permet une guérison rapide quand la thérapeutique est bien adaptée aux symptômes et au type homéopathique du patient. Elle peut notamment être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant, quel que soit son âge. En revanche, cette thérapeutique ne pourra soigner que les maux bénins ou atténuer certains symptômes dus à des pathologies graves ou à leur traitement (par exemple, les nausées causées par la chimiothérapie).

Une étude publiée fin 2012 (Grimaldi-Bensouda, 2012) comparant la qualité de vie des patients en fonction de la prescription d'homéopathie par leur médecin traitant indiquait que les patients suivis par un homéopathe avaient globalement une meilleure qualité de vie avec notamment une consommation plus faible de psychotropes même si le nombre de demandes d'un traitement pour dormir ou pour l'anxiété était proche de celui observé chez les patients suivis par un généraliste qui ne prescrit pas d'homéopathie.

3.3 Historique et principes de l'homéopathie

Fondée par un jeune médecin allemand, Samuel Hahnemann, au début du XIX^{ème} siècle, cette nouvelle façon de traiter les pathologies se fonde sur trois principes (Info naturel, en ligne) :

- **la similitude** : une souche animale, végétale ou minérale qui provoque à haute dose chez un sujet sain des symptômes, est capable de diminuer ces derniers lorsqu'elle est administrée à une dose beaucoup plus faible ;
- **l'individualisation** : l'efficacité de l'homéopathie repose sur l'observation et l'interrogation du patient afin d'adapter au mieux le traitement à ses symptômes ainsi qu'au fonctionnement de son organisme, appelé terrain ou type homéopathique (carbonique, fluorique ou phosphorique). La thérapeutique est ainsi personnalisée et nécessite une consultation plus longue avec le médecin ;
- **l'infinitésimalité** : il est nécessaire de diminuer fortement les doses administrées pour soigner afin de ne pas aggraver les symptômes présentés. Contrairement à l'allopathie dont l'effet dépend de la dose, le niveau de dilution en homéopathie ne varie qu'en fonction de la localisation souhaitée pour l'action : locale pour les faibles dilutions, générale pour le 9 CH ou psychique pour les plus hautes dilutions (jusqu'à 30 CH en France et 200 CH dans d'autres pays comme l'Italie).

Pour adapter au mieux le traitement au patient, l'interrogatoire va être approfondi pour déterminer, en plus de la localisation du trouble, les signes concomitants qui accompagnent l'affection, les sensations ressenties par le patient ainsi que les modalités d'amélioration et d'aggravation de la gêne. Pour une souche homéopathique donnée, le schéma de Hering (*figure 24*) regroupe les informations relatives à la souche.

<p>Localisation</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Action plutôt générale 	<p>Sensations</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lassitude, fatigue ✓ Assoupissement, faiblesse générale ✓ Courbatures généralisées ✓ Lourdeur des membres ✓ Plénitude de la tête ✓ Migraines précédées de troubles visuels
<p>Signes concomitants</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Absence de soif pendant la fièvre ✓ Coryza irritant ✓ Aphonie par paralysie des cordes vocales ✓ Sueurs ✓ Diplopie (affection fébrile et migraine) 	<p>Modalité</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aggravation par : la chaleur, les émotions, mauvaises nouvelles ✓ Amélioration par : une abondante émission d'urines, la sudation, le mouvement ou les sec secousses (bradycardie)

Figure 24 - Exemple de schéma de Hering : *Gelsemium sempervirens*
(d'après Demarque, 2003)

3.4 Méthodes de dilution

Pour réaliser les dilutions, deux techniques sont possibles. La plus répandue, la dilution centésimale hahnemannienne se réalise en diluant un volume de solution mère obtenue par macération dans l'alcool pour les souches végétales et animales (les substances insolubles sont d'abord triturées dans du lactose avant l'ajout du solvant) dans 99 volumes de solvant (*figure 25*). On obtient alors la hauteur 1 centésimale hahnemannienne (CH) dont on peut ensuite mélanger un volume dans 99 volumes de solvant pour arriver à la dilution suivante, et ainsi de suite. Concrètement, la dilution 9 CH, qui est la plus utilisée, correspond à 1 mL dans 10^{18} mL ou 10^{12} m³.

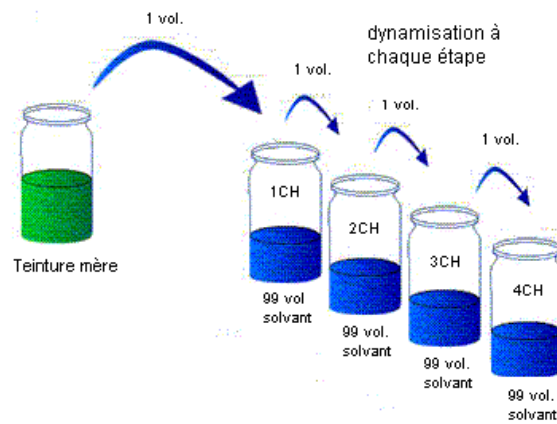


Figure 25 - Schéma de dilution homéopathique par la méthode hahnemannienne
(d'après Le site des praticiens du bien être, en ligne)

La seconde méthode, qui porte le nom de son créateur, l'homéopathe russe Semen Korsakov, s'opère en vidant le récipient après chaque dynamisation et en le remplissant par la suite d'eau pour atteindre après dynamisation la dilution suivante. Le volume résiduel sur les parois correspond environ à 1% du volume contenu. En France, les dilutions commercialisées vont de 6 K à 100 000 K.

3.5 Critiques

Bien qu'elle soit utilisée par de nombreuses personnes en France et dans le monde, l'homéopathie n'a toujours pas démontré son efficacité *versus* placebo : les études qui l'attestent ne sont pas reconnues en raison du manque de preuve. Qu'il s'agisse de méta-analyse ou d'études simples (Davidson et al, 2011 ; Coppola et al, 2013 ; Naudé et al, 2010), les résultats démontrent une amélioration plus ou moins importante du sommeil mais le nombre de patients est trop faible pour démontrer la supériorité au placebo. Des études randomisées en double aveugle doivent être menées sur de plus larges échantillons. En revanche, de nombreuses méta-analyses montrent l'absence d'efficacité de l'homéopathie.

Les trois principes de l'homéopathie sont aussi source de controverse, et le premier d'entre eux est l'infinitésimalité : puisqu'en théorie il n'y a plus de molécule active dans chaque tube au-delà de la dilution 12 CH, comment prouver une action thérapeutique basée sur l'étape de dynamisation qui permet de conserver « l'énergie » de la molécule active ?

L'individualisation est aussi en cause puisque les formes préparées, de plus en plus vendues à l'heure actuelle, sont identiques pour tous les patients (Oscillococcinum[®], Sédatif PC[®], Actéane[®]...) et remettent en cause la personnalisation du traitement requise pour l'homéopathie.

3.6 L'homéopathie et les troubles du sommeil

Comme le requiert l'individualisation, la prise en charge d'un trouble du sommeil variera fortement en fonction de la personne mais aussi des symptômes qu'elle présente ou des facteurs aggravants ou améliorants (Pharmacien Giphar, en ligne).

La prise doit s'effectuer de préférence avant les repas en laissant fondre les granules sous la langue et à distance du tabac, du café, de la menthe qui diminuent l'absorption par les micro-vaisseaux de la langue. Les recommandations actuelles concernant les souches homéopathiques utilisées en cas de troubles du sommeil sont de réaliser une prise de cinq granules 15 minutes avant le dîner et une autre au moment du coucher. Pour certaines, la posologie diffère du cas général et est détaillée à la suite de l'indication. La dilution à utiliser est en général 9 CH, sauf en cas de composante psychique (angoisses nocturnes, peur du noir ou de la mort) où la dilution 15 CH sera plus efficace.

a- Problèmes d'endormissement

- Afflux constant d'idées et de pensées, hyperactivité cérébrale, agitations : *Coffea cruda* ;
- Palpitations et/ou spasme, humeur variable : *Valeriana officinalis* ;
- Patient « bon vivant », gros mangeur, hyperactif, surmené, agressif ou irritable. Difficulté à se rendormir lors d'un éveil nocturne, réveil laborieux : *Nux Vomica* ;
- Sujet fatigué avant de se coucher mais tourne dans son lit une fois allongé, anxiété aggravée le soir : *Ambra grisea* ;
- Anxiété par anticipation, stress à la veille d'un examen ou événement important, obnubilation : *Gelsemium sempervirens* ;
- Trac et agitation par anticipation altérant les facultés d'endormissement, tendance aux selles liquides : *Argentum nitricum* ;

- Contrariété, échec affectif, choc émotionnel avec répercussions physiques, spasme dans les membres et l'abdomen, sensation de boule dans la gorge, anxiété... les symptômes sont améliorés par la distraction : *Ignatia amara* ;
- Terreurs nocturnes, cauchemars, peur du noir, nécessité d'une veilleuse : *Stramonium*
- difficulté à se concentrer, fatigue physique et intellectuelle avec tendance au découragement et amélioration par la chaleur, rêves anxiogènes, grande agitation durant le sommeil : *Silicea* 30 CH, une dose par semaine.

b- Décalage horaire

- Patient irritable, nerveux, sensible aux bruits : *Cocculus* ;
- Voyage vers l'Est : *Opium* 9 CH, 1 dose la veille du départ et 1 dose le jour même ;
- Voyage vers l'Ouest : *Coffea cruda* 9 CH, 1 dose la veille du départ et 1 dose le jour même.

c- Réveils nocturnes

- Réveils du début de nuit, accompagnés la plupart du temps de crises d'angoisse et d'agitation : *Arsenicum album* ;
- Cauchemars, agitation, sursauts, avec dans la journée somnolence et bâillements : *Staphysagria* ;
- Autres souches (voir indication ci-dessus) : *Coffea cruda*, *Nux vomica*, *Gelsemium sempervirens*.

d- Réveils prématurés

- Sujet surmené intellectuellement qui se réveille trop tôt avec des répercussions sur la journée : fatigue, émotivité, irritabilité, épuisement nerveux et troubles de la mémoire : *Kalium Phosphoricum* ;
- Utilisation en complément de *K. Phosphoricum* (épuisement tant physique que nerveux) ou en cas d'épisode dépressif : *Phosphoricum Acidum*.

e- Insomnies dues à l'anxiété

Pour les patients anxieux, les angoisses nocturnes peuvent être atténuées par :

- *Phosphorus* : peur du noir, de la nuit, de la mort, cauchemar effrayant. Le patient s'endort tardivement et se réveille fréquemment la nuit par crainte d'un être vivant caché sous le lit ou derrière la porte. Présente dans l'enfance, ces angoisses continuent souvent à l'âge adulte ;
- *Arsenicum album* : les angoisses sont liées à la sensation de ne pas avoir agi dans la journée comme il le fallait et se manifestent par une difficulté à trouver le sommeil et de nombreux changements de position dans le lit. Patient maigre, agité et frileux ; exigeant envers lui-même ;
- *Causticum* : réveils en sursaut, transpiration et mouvement importants durant la nuit. Patient fatigué, triste et déprimé qui a peur du noir, de la mort et qui a besoin d'une petite lumière pour s'endormir ;
- *Aconitum napellus* : réveil nocturne avec angoisse générale et intense, tachycardie et sensation de chaleur sans sueur accompagnée d'une rougeur de la face. Les symptômes sont aggravés par le froid ;
- Autres souches : *Gelsemium sempervirens*, *Ignatia amara*.

Il est important de bien cibler le traitement en distinguant les difficultés primaires à trouver le sommeil, liées au patient lui-même (latence plus longue pour basculer de l'éveil au repos, manque de fatigue...), des gênes secondaires qui sont la conséquence d'un stress, d'une peur ou d'un trouble organique.

4. Conseils du pharmacien

Le rôle du pharmacien d'officine en cas d'insomnie chez une personne âgée est d'écouter la plainte du patient et de l'aider à améliorer son hygiène de vie. Son rôle est parfois d'accompagner l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine. Il peut par ailleurs conseiller à cette personne un médicament sans ordonnance ou un complément alimentaire ou la rediriger vers son médecin traitant.

4.1 Le pharmacien d'officine, un acteur clé

Quel que soit l'âge du patient, le pharmacien est le professionnel de santé le plus disponible puisque ses conseils sont délivrés gratuitement et sans rendez-vous, et ce n'importe quand puisqu'il y a présence systématique d'un pharmacien lorsque l'officine est ouverte au public. Cela permet de répondre rapidement aux demandes ou questions des patients en leur évitant une consultation chez leur médecin traitant quand cela n'est pas nécessaire. Pour les symptômes plus graves, il est en mesure d'en évaluer la gravité, de réorienter la personne vers le professionnel de santé adéquat et de pratiquer si besoin les premiers soins.

Le pharmacien a également un autre avantage : il connaît l'histoire du patient (maladies, allergies...) et les médicaments qu'il a reçus ce qui lui permet de déterminer s'il y a iatrogénie ou interaction médicamenteuse. Même lorsque la personne est de passage, la carte vitale contient l'historique des quatre derniers mois de traitement si le dossier pharmaceutique a été ouvert. Au 1^{er} octobre 2013, près d'un français sur deux en possède un avec plus de 28,5 millions de dossiers ouverts (Ordre National des Pharmaciens, en ligne).

4.2 Plainte d'insomnie chez une personne âgée

Face à un trouble du sommeil, l'interrogatoire va permettre d'orienter le traitement (Berthélémy, 2011) :

- Quels sont vos symptômes ? Quand sont-ils apparus ?
- Quelles répercussions ont vos troubles du sommeil sur votre vie en journée ?
- Faites-vous la sieste ? Combien de temps dormez-vous en temps normal ?
- Vous arrive-t-il souvent d'avoir des insomnies ?
- Combien de fois environ vous réveillez vous par nuit ?
- Avez-vous un traitement chronique ? Qu'avez-vous déjà utilisé pour votre insomnie ?

Il faut aussi le niveau d'isolation de la chambre par rapport au bruit et à la lumière et ce que pratique la personne pour se préparer à dormir (écrans lumineux, boissons excitantes, température de la chambre...). Le pharmacien va ensuite pouvoir combler les lacunes du patient en lui rappelant succinctement les règles de base pour améliorer le sommeil.

Les TCC sont l'étape suivante : la méthode du contrôle du stimulus peut être proposée à tous les patients tandis que la restriction de sommeil ne doit s'employer que chez les adultes qui ont la possibilité de se réveiller 4 semaines de suite à la même heure. Pour les patients âgés ne prenant pas de traitement hypnotique ou anxiolytique, les TCC peuvent être utilisées en totalité puisqu'elle a démontré son efficacité (Morgan et al, 2012) et n'engendre pas d'autre effet qu'une fatigue diurne. Toutefois, elles ne seront pas employées pour les patients gênés en journée ou au travail par les conséquences du mauvais sommeil. Ils seront réorientés vers une thérapie d'action plus rapide : homéopathie, phytothérapie ou allopathie (consultation chez le médecin traitant).

Si les troubles du sommeil se poursuivent, les thérapeutiques pharmacologiques seront proposées au patient : elles contiennent toutes un ou plusieurs principe(s) actif(s) qui va (vont) permettre une action en quelques minutes à quelques jours. Chaque méthode possède des avantages, des inconvénients et des contre-indications (*tableau 4*).

Tableau 4 - Comparaison de l'allopathie avec la phytothérapie et l'homéopathie

	Avantages	Inconvénients	Contre-indications
Homéopathie	Médicament en vente libre Pas d'effet secondaire Pas de contre-indication	Efficacité démontrée sur de trop petits panels de patients Adaptation du traitement à chaque symptôme	Aucune
Phytothérapie	Plantes en vente libre Peu d'effet secondaire Nombreuses formes d'administration	Une seule plante reconnue efficace (Valériane) Effets secondaires en cas de surdosage (digestifs)	Déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans (absence d'études)
Allopathie	Action rapide Efficacité prouvée Peu d'effets secondaires pour un usage de moins de 3 semaines	Somnolences diurnes Risque d'accoutumance et de dépendance marqué avec les benzodiazépines (usage pendant plus d'un mois)	Contre indiqué en cas d'insuffisance respiratoire ou de syndrome d'apnée du sommeil. Déconseillé durant la grossesse et l'allaitement

L'homéopathie pourra ainsi être proposée pour un patient qui a l'habitude de cette thérapie ou qui est déjà traité par un hypnotique, chez un jeune enfant ou encore chez une femme enceinte ou allaitante.

S'il s'agit d'une difficulté à s'endormir, il vaut mieux se tourner vers la phytothérapie, et plus particulièrement vers la valériane en gélule ou en extrait fluide. Les tisanes sont à éviter pour cette plante en raison de l'odeur forte et désagréable de sa racine. D'autres plantes possèdent des propriétés sédatives mais leur action n'est pas prouvée puisqu'elle se base uniquement sur un usage traditionnel reconnu depuis plus de 30 ans. Des études (Maroo et al, 2013) indiquent que les plantes pouvaient avoir une action similaire à un hypnotique pour des troubles légers et passagers du sommeil, avec l'avantage de ne pas amener de tolérance ou dépendance.

Les traitements allopathiques sont à réserver à l'adulte atteint d'une insomnie passagère afin de limiter la prise d'hypnotique à un mois. Chez la personne âgée, leur emploi est possible mais se fera avec 50 % de la dose usuelle pour un adulte jeune en choisissant une molécule à courte demi-vie et en tenant compte de l'état du foie et des reins afin de diminuer le risque d'accumulation dans l'organisme. Un hypnotique peut être temporairement ajouté à une molécule sédative (antidépresseur, neuroleptique, antiparkinsonien,...) en cas d'insomnie occasionnelle. L'association de deux benzodiazépines n'apporte qu'une majoration des effets secondaires et l'emploi de plante à action sédative durant un traitement hypnotique est à éviter à cause du risque de potentialisation de l'effet sédatif de ce dernier.

4.3 Modalité d'arrêt des benzodiazépines

Les principaux effets indésirables des benzodiazépines prises sur le long terme, c'est-à-dire plus de quatre semaines, sont l'accoutumance et la dépendance (La revue prescrire, 2008). Cette dernière peut causer en cas d'arrêt brutal un syndrome de sevrage (apparition de nouveaux symptômes comme anxiété, hallucinations ou céphalées), une rechute (retour des symptômes antérieurs au traitement) ou un phénomène de rebond (amplification des symptômes antérieurs au traitement), c'est la raison pour laquelle l'HAS a élaboré en octobre 2007 des recommandations (HAS, 2007), principalement destinées aux médecins, pour l'arrêt des benzodiazépines chez la personne âgée (annexe 1).

Avant l'arrêt, il est indispensable d'évaluer l'attachement du patient à son traitement hypnotique grâce à l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines qui contient 10 questions, très ressemblantes à celles du test de Fagerstrom (dépendance au tabac).

L'arrêt va ensuite se faire progressivement sur 4 à 10 semaines en fonction de la dose initiale en utilisant 2 ou 3 paliers de dose. L'ajout d'un médicament pour contrer les effets de l'arrêt n'est pas conseillé sauf en cas de dépression où l'anxiété liée à la diminution des doses peut déséquilibrer le traitement antidépresseur. La TCC et l'information du patient sur les effets néfastes de la consommation de benzodiazépines sur une longue durée diminuent le risque de syndrome de sevrage.

Bien que les modalités d'arrêt d'une benzodiazépine soient du ressort du médecin, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer auprès du patient (HAS, 2012) :

- L'informer : le sommeil s'altère avec l'âge, une bonne hygiène de vie peut suffire parfois pour retrouver un sommeil de meilleure qualité. Les hypnotiques, comme d'autres traitements non médicamenteux, sont efficaces pour des insomnies occasionnelles mais l'amélioration du sommeil s'estompe en quelques semaines. Des solutions existent pour arrêter un traitement hypnotique, même s'il est pris depuis de nombreuses années ;
- Le diriger vers son médecin traitant ou un spécialiste pour choisir la méthode et l'accompagnement nécessaires ;
- Proposer des rendez-vous réguliers afin de suivre l'arrêt de la benzodiazépine et répondre aux questions et aux angoisses en cas d'apparition d'un nouveau symptôme.

5. Schéma thérapeutique à l'officine

L'arbre décisionnel suivant (HAS, 2006 ; HAS – Plainte récente autour du sommeil, en ligne) regroupe les actions à mener par le pharmacien en fonction des réponses du patient (*figure 26*). Les durées indiquées avant de proposer une autre thérapie en cas d'échec sont données à titre d'exemple pour garantir l'efficacité et la rapidité de la réponse thérapeutique apportée. Une adaptation de ces recommandations est toutefois nécessaire pour certains patients, notamment en cas de démence avancée (patient dépendant). Si l'homéopathie est

choisie, le choix de la (des) souche(s) employée(s) se fera en fonction des symptômes présentés par le patient.

L'HAS a conçu une communication similaire à destination des médecins pour la prise en charge d'une plainte chronique pour une insomnie par un patient très âgé (annexe 2). Cette démarche a pour but de diminuer la prescription d'hypnotique chez cette catégorie de patient.

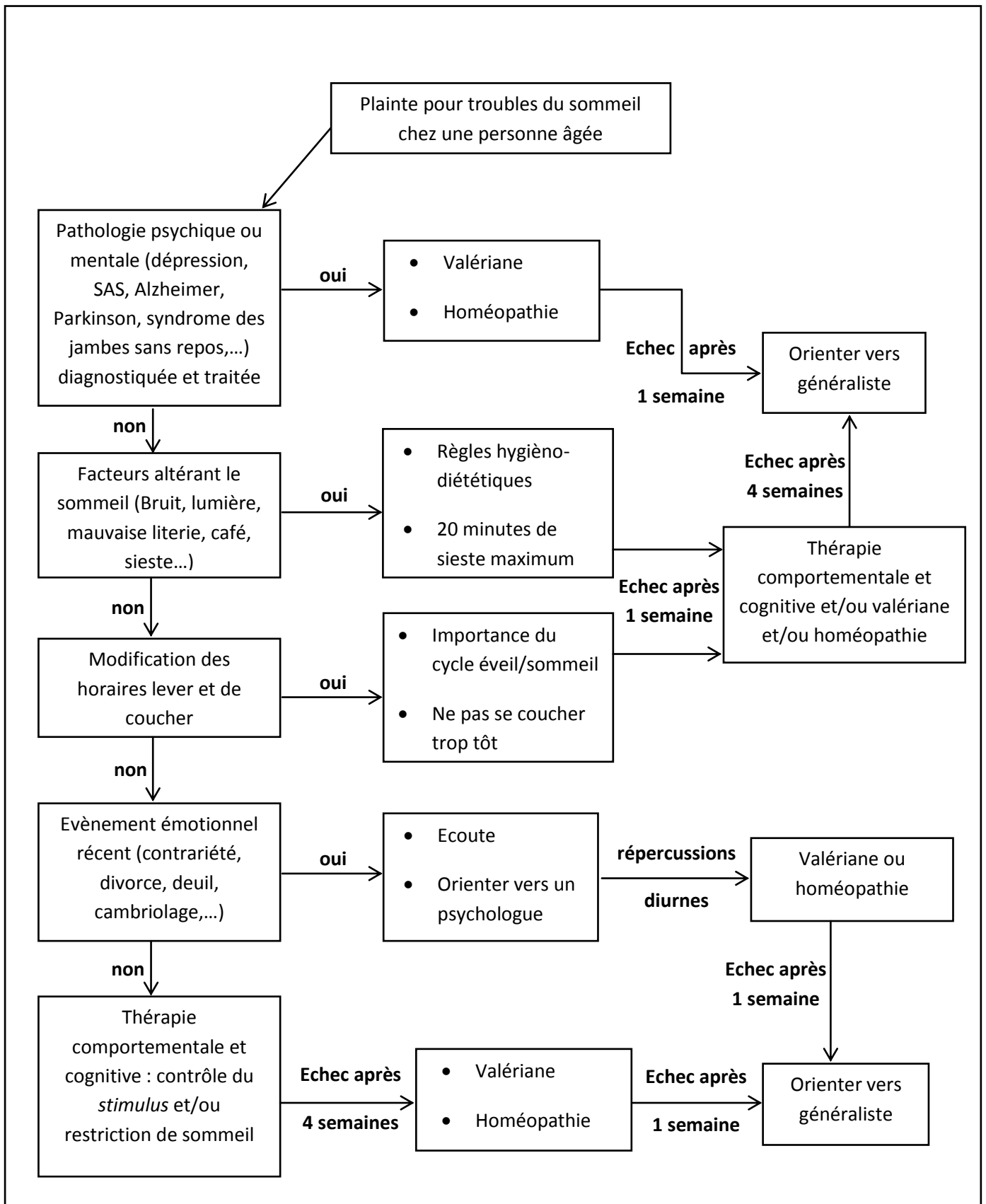


Figure 26 - Arbre décisionnel lors d'une plainte d'insomnie chez une personne âgée à l'officine

Conclusion

Bien qu'elle puisse être expliquée par des modifications qualitatives et quantitatives du sommeil, la plainte d'insomnie chez la personne âgée nécessite la plupart du temps une approche thérapeutique. Qu'il s'agisse d'une écoute, de conseils sur l'hygiène de vie, de TCC ou encore d'un traitement par hypnotique ou par une thérapie alternative, le pharmacien d'officine est un acteur clé de par sa disponibilité, sa proximité et ses connaissances scientifiques pour conseiller le patient et répondre à ses questions.

Une étude sur la première prescription d'hypnotique chez le sujet âgé, dont l'objectif était de lister et de comparer les attentes du patient et du médecin, a été envisagée (annexes n°3 et 4) mais n'a pu être réalisée en raison de la rareté de ce type de prescription. En effet, l'immense majorité des prescriptions d'hypnotiques chez la personne âgée correspond à des troubles du sommeil anciens dont le traitement, par benzodiazépine le plus souvent, n'a cessé d'être renouvelé.

Les recommandations de prescriptions pour cette catégorie de la population sujette à un risque majoré de chute semblent donc être suivies la plupart du temps ; les prescripteurs se tournent également vers des traitements antidépresseurs (lors de signes associés aux troubles du sommeil qui évoquent une déprime) ou vers la phytothérapie et l'homéopathie en cas d'insomnie primaire. Cependant, il apparaît nécessaire d'attendre les prochaines publications sur la consommation des psychotropes en France pour affirmer une telle conclusion puisque les derniers chiffres rendus publics début 2012 indiquent que la consommation d'hypnotiques et d'anxiolytiques augmentent avec l'âge pour atteindre un pic entre 70 et 80 ans (ANSM, 2012).

Pour éviter la prise d'hypnotique, même ponctuelle, le pharmacien d'officine peut remettre au patient une fiche conseil sur les habitudes de vie à adopter pour améliorer le sommeil et un agenda pour déterminer précisément le rapport entre le nombre d'heures passées au lit et la durée réelle du sommeil afin d'identifier la nature des troubles et d'adapter au mieux le traitement. Il peut également conseiller un phytomédicament, suffisamment dosé en extrait de la drogue, un traitement homéopathique ou la prise de doxylamine, après avoir vérifié l'absence de contre-indications, si le patient ressent le besoin de retrouver rapidement un sommeil réparateur. Enfin, le rôle du pharmacien est parfois de réorienter le patient vers son médecin traitant ou son spécialiste lorsqu'il ne se sent pas le mieux placé pour apporter la réponse la plus efficace.

Bibliographie

About.com Chemistry - Chemistry Projects, Homework Help, Periodic Table. [en ligne] <http://chemistry.about.com>. Consulté le 2 octobre 2013.

Agence du médicament. *Médicaments à base de plantes*. Agence du médicament, Saint Denis, 1998. 81p.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Rapport d'expertise. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Janvier 2012. [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf. Consulté le 28 août 2012.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Bulletin Juridique. Actualités Législatives Médicaments. Avril 2009. [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b521e11e373c9d3f077e389f5e02b7c.pdf. Consulté le 28 août 2012.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques. Avril 2013. [en ligne] <http://ansm.sante.fr/content/download/15989/186740/version/5/file/duree-max-prescription-anxiolitiques-avril2013.pdf>. Consulté le 27 septembre 2013.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Interactions médicamenteuses et cytochromes. [en ligne] [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1). Consulté le 14 octobre 2013.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Mise au Point : médicaments et conduite automobile*. Mars 2009. [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf. Consulté le 4 septembre 2012.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Le bon usage des produits de santé: médicaments et conduite automobile*. Septembre 2005. [en ligne] http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/AFSSAPS_medicaments_conduite_automobile.pdf. Consulté le 14 octobre 2013.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Point d'information. *Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg : Arrêt de commercialisation*. 19 Avril 2013 [en ligne] [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information/(language)/fre-FR). Consulté le 24 septembre 2013.

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques. Avril 2013. [en ligne] <http://ansm.sante.fr/content/download/15987/186714/version/5/file/duree-max-prescription-ahypnotiques-avril2013.pdf>. Consulté le 27 septembre 2013

Aguirre-Hernández E., González-Trujano M. E., Martínez A.L. et Al. HPLC/MS Analysis and Anxiolytic-like Effect of Quercetin and Kaempferol Flavonoids from *Tilia Americana* Var. *Mexicana*. *Journal of Ethnopharmacology* 127, n°1 (8 janvier 2010) p.91-97.

American Academy of Sleep Medicine (AASM). *The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) revised*. [en ligne] <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>. Consulté le 3 octobre 2013.

Anaclet, C., Parmentier R., Gondard E., et Al. Récepteur-H3 histaminergique : une nouvelle cible cérébrale de la thérapie des troubles du sommeil. *Médecine du Sommeil* 5, n°15, Mars 2008, p. 24-31.

Answer. *Benzodiazepine*. [en ligne] <http://www.answers.com/topic/benzodiazepine>

Araujo J., De Rivera C., Ethier J.L. et Al. ANXITANE® tablets reduce fear of human beings in a laboratory model of anxiety-related behavior. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 5, n°5 (septembre 2010): p. 268-275.

Arrêté du 12 juillet 2013 portant additif n° 101 à la Pharmacopée Française, relatif à la mise en application des nouveaux textes : Mélanges pour tisanes pour préparations officinales ; Huile essentielle de myrte. *Journal officiel de la République*. 2013, n°167. Texte n°8

Association française de normalisation. *Huiles essentielles - Echantillonnage et méthodes d'analyse (Tome 1) et Monographies relatives aux huiles essentielles (Tome 2)*. AFNOR, Paris, 2000. 576 et 663 p.

Association France Ekbohm. Syndrome jambes sans repos. [en ligne]. <http://www.france-ekbom.fr/syndrome-adulte.html>. Consulté le 15 septembre 2013.

Béland S.G., Préville M., Dubois M.F., et Al. The association between length of benzodiazepine use and sleep quality in older population. *International journal of geriatric psychiatry* 26, 9 (septembre 2011) : p. 908-915.

Benarroch E.E. GABA_B Receptors Structure, Functions, and Clinical Implications. *Neurology* 78, 8 (21 février 2012) : p. 578-584.

Bénézech M., Mullens E., Lalonde R. et Al. Un anxiolytique naturel : l'hydrolysate trypsique de caséine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 167, 8 (octobre 2009): p. 605-610.

Benoit O. Bénéfices et inconvénients des hypnotiques. *Neurophysiologie Clinique* 21, 4 (octobre 1991) : p. 245-265.

Bernatoniene J., Masteikova R., Majiene D., et Al. Free Radical-scavenging Activities of *Crataegus Monogyna* Extracts. *Medicina* 44, 9 (2008) : p. 706-712.

Berthélémy S. Conseils à un patient se plaignant d'insomnie. *Actualités Pharmaceutiques* 50, n°511 (décembre 2011) : p. 35-38.

Billiard M., Dauvilliers Y. Insomnie. *EMC - Neurologie* 1, n°3 (juillet 2004) : p. 209-222.

Billioti de Gage S., Bégaud B., Bazin F. et Al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal* 345, (27 septembre 2012)

Blain H., Dauvilliers Y. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 10, n°55 (février 2010) : p. 6-13.

Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4^{ème} éd. Tec & doc, Paris, 2009. 1269 p.

Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Tec & doc, Paris, 2012. 242 p.

Caducee.net – Au service des professionnels de santé. *La ménopause: symptômes, traitements, traitement hormonal substitutif*. [en ligne] <http://www.caducee.net/dossierspecialises/gyneco-obstetrique/menopause.asp>. Consulté le 21 août 2013.

Caducee.net – Au service des professionnels de santé. *Règles de bonnes pratiques des Benzodiazepines*. [en ligne] <http://www.caducee.net/actualite-medicale/10969/regles-de-bonnes-pratiques-des-benzodiazepines.html>. Consulté le 27 septembre 2013.

Campbell S.S., Tobler I. Animal Sleep: a Review of Sleep Duration Across Phylogeny. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 8, n°3 (1984) : p. 269-300.

Clément J.P., Darthout N., Nubukpo P. *Guide pratique de psychogériatrie*. Masson, Paris, 2006. 263 p.

Commite On Herbal Medicinal Products. *Community herbal monograph on Humulus lupulus L., flos*. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059222.pdf Consulté le 26 septembre 2013.

Commite On Herbal Medicinal Products. *Community herbal monograph on Passiflora incarnate L., herba*. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059213.pdf. Consulté le 26 septembre 2013.

Committee On Herbal Medicinal Products. *Community herbal monograph on Tilia cordata Miller, Tilia platyphyllos Scop., Tilia x vulgaris Heyne or their mixtures, folium.* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/07/WC500129854.pdf. Consulté le 27 septembre 2013.

Committee On Herbal Medicinal Products. *Community herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix.* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017925.pdf. Consulté le 23 septembre 2013.

Committee On Herbal Medicinal Products. *Community herbal monograph on Melissa officinalis L., folium.* [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/08/WC500147189.pdf. Consulté le 10 octobre 2013.
Consulté le 2 octobre 2013

Coppola L., Montanaro F. Effect of a Homeopathic-complex Medicine on State and Trait Anxiety and Sleep Disorders: a Retrospective Observational Study. *Homeopathy: The Journal of the Faculty of Homeopathy* 102, n°4 (octobre 2013) p254 261.

Couderc Véronique. *Toxicité des Huiles Essentielles*. 2001. 83 pages. Thèse de doctorat : vétérinaire. Université Paul Sabatier de Toulouse. Ecole nationale vétérinaire, Toulouse

Dauvilliers Y. Dossier : veille et sommeil : un équilibre dynamique. *Cerveau & Psycho* 23. Octobre 2007

Davidson J.R., Crawford C., Ives J. A. et al. Homeopathic Treatments in Psychiatry: a Systematic Review of Randomized Placebo-controlled Study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, n°6 (juin 2011) p795 805.

Décret n°2007-1221 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens. Version consolidées du 8 août 2007. *Journal officiel de la République*. 2007, n°182, p. 13280.

Décret n°2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. *Journal officiel de la République*. 2008, n°198, p. 13385-13402.

Décret n°79-480 du 15 juin 1979 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée. *Journal officiel de la République*. 1979, p. 1486

Demarque D., Jouanny J., Poitevin B. et Al. *Pharmacologie & matière médicale homéopathique 3e édition*. Editions CEDH, Paris, 2003. 992 p.

Dhawan K., Dhawan S., Sharma A. Passiflora: a Review Update. *Journal of Ethnopharmacology* 94, n°1 (septembre 2004): p. 1-23.

Directive 2004/24/CE du Parlement et du Conseil européen du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel de l'Union Européenne*. 2004, n°L136, p. 85

Douglas – Institut Universitaire en Santé Mentale. *Maladie d'Alzheimer : causes, symptômes et évolution*. <http://www.douglas.qc.ca/info/alzheimer>. Consulté le 3 octobre 2013.

Dunford P.J., Williams K.N., Desai P.J., et Al. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, n°1 (janvier 2007): p. 176-183.

EMCDDA – Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. *Barbituriques*. [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates/fr>. Consulté le 24 octobre 2013.

Espie C.A. *Le Traitement psychologique de l'insomnie*. Mardaga, Liège, 1994. 334 p.

European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) – *ESCOP Monographs - The scientific foundation for herbal medicinal products*. 2ème éd., supplément 2009. Thieme, Stuttgart, 2009. 306p.

Faure S. Les antihistaminiques H1. *Actualités Pharmaceutiques* 48, n°490 (Novembre 2009) : p. 49-52.

Faure S. Une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. *Actualités Pharmaceutiques* 47, n° 475 (Juin 2008) : p. 8.

Fernando A., Arroll B. et Falloon K. A Double-blind Randomised Controlled Study of a Brief Intervention of Bedtime Restriction for Adult Patients with Primary Insomnia. *Journal of Primary Health Care* 5, n°1 (mars 2013): p. 5-10.

Flipper e nuvola. *Benzodiazepine*. [en ligne] <http://flipper.diff.org/app/items/2901>. Consulté le 14 octobre 2013.

Franchomme P., Jollois R. et Pénéol D. *L'Aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles: fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle*. Roger Jollois, Limoges, 1990. 490 p.

Gamaldo C.E., Shaikh A.K. et McArthur J.C. The Sleep-immunity Relationship. *Neurologic Clinics* 30, n°4 (novembre 2012): p. 1313-1343.

Giordanella J.P. *Rapport sur le thème du sommeil*. Décembre 2006 [en ligne] <http://pro.ovh.net/~hypnor/document/ProgrammeActionsSommeil-MinistereSanteSolidarites-Bertrand-2006.pdf> . Consulté le 2 octobre 2013.

Glass J., Lanctôt K.L., Herrmann N. et Al. Sedative Hypnotics in Older People with Insomnia: Meta-analysis of Risks and Benefits. *British Medical Journal* 331, n°7526 (19 novembre 2005): p. 1169.

Glickman G. Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34, n°5 (avril 2010): p. 755-768.

Godard P., Vergnenègre A., Gagnadoux F., et Al. Recommandations pour la Pratique Clinique - Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2010, 27 : p. 806-833.

Grimaldi-Bensouda L., Engel P., Massol J. et Al. Who Seeks Primary Care for Sleep, Anxiety and Depressive Disorders from Physicians Prescribing Homeopathic and Other Complementary Medicine? Results from the EPI3 Population Survey. *British Medical Journal* 2, n°6 (2012).

Grimaldi-Bensouda L., Engel P., Massol J. et Al. Who Seeks Primary Care for Sleep, Anxiety and Depressive Disorders from Physicians Prescribing Homeopathic and Other Complementary Medicine? Results from the EPI3 Population Survey. *BMJ Open* 2, n°6 (2012).

Grosjean N. *Les huiles essentielles : Se soigner par l'aromathérapie*. Editions Eyrolles, France, 2011. 192 p.

Guesdon B., Messaoudi M., Lefranc-Millot C. et Al. A tryptic hydrolysate from bovine milk α S1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides* 27, n°6 (juin 2006): p. 1476-1482.

Haute Autorité de Santé (HAS) - Amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. *Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé : prévention de la iatrogénie des psychotropes*. Janvier 2012. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3_ipc_bzd_demi_vie_long_sa_octobre_2011.pdf. Consulté le 30 août 2012.

Haute Autorité de Santé (HAS) – Micheneau C. *Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : Rôle du Pharmacien d'officine*. 29 Novembre 2012. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/3.1_role_du_pharmacien_29.11.pdf. Consulté le 31 août 2013.

Haute Autorité de Santé (HAS) – Plainte récente autour du sommeil. *Objectif prioritaire de l'arbre décisionnel : éviter la primo-prescription d'un hypnotique*. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/arbre_decisionnel_tr.du_sommeil_recents_.pdf. Consulté le 25 août 2012.

Haute autorité de santé (HAS) - Recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Avril 2009 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf Consulté le 4 novembre 2013.

Haute Autorité de Santé (HAS) – Recommandations de bonnes pratiques. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs*. Mai 2009. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf. Consulté le 26 septembre 2013.

Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandations professionnelle. *Modalité d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé*. Octobre 2007. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf. Consulté le 24 Juillet 2013

Haute Autorité de Santé (HAS). *CIRCADIN : Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire*. Décembre 2008 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_727179/en/circadin. Consulté le 24 Juillet 2012

Haute Autorité de Santé (HAS). L'agenda de votre sommeil. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda_sommeil.pdf. Consulté le 12 octobre 2013

Homeophyto, le magazine de l'homéopathie. *Homéopathie technique* [en ligne]. <http://www.homeophyto.com/homeo.php>. Consulté le 26 septembre 2013.

Huang C.Y., Chen Y.T., Wu L.A. et Al. Sleep Apnea Patients Have Higher Mortality When Confronting Sepsis. *European Journal of Clinical Investigation* 43, n°10 (octobre 2013).

Info naturel. C'est quoi l'Homéopathie. [en ligne]. http://www.infonaturel.ca/Homeopathie/Homeo_explicite.aspx. Consulté le 4 octobre 2013.

Institut Européen des Substances Végétales (IESV). *Phytothérapie* [en ligne]. <http://www.iesv.org/>. Consulté le 2 octobre 2013.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) - Rapport. *Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances*. Les éditions Inserm, Paris, 2012. p.5-36 [en ligne] http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_1.html?sequence=260. Consulté le 24 Juillet 2012.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). *Le sommeil et ses troubles*. [en ligne] <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sommeil>. Consulté le 11 octobre 2013

Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) – Guide. *Bien dormir, mieux vivre : Le sommeil, c'est la santé!* 2009. 32 p. [en ligne] <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1215.pdf>. Consulté le 15 Juillet 2012.

Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV) – 10^{ème} journée du sommeil. Quand le sommeil prend de l'âge : résultats de l'enquête INSV/BVA/MGEN. Mars 2010. 36 p. [en ligne] http://www.bva.fr/data/sondage/sondage_fiche/859/fichier_resultats_enquete_insv-bva-mgen_2010_quand_le_sommeil_prend_de_lage6cc2f.pdf. Consulté le 25 octobre 2013

Ju Y.E, McLeland J.S., Toedebusch C.D. et Al. Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology* 70, n°5 (mai 2013) : p. 587-593.

Kaloustian J. et Hadji-Minaglou F. *La connaissance des huiles essentielles: qualilogie et aromathérapie - Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée*. Springer Science & Business, Allemagne, 2013. 206p.

Khankeh H., Ahmadi S., Mohammadi F. et Al. The Effect of Sleep Restriction Treatment on Quality of Sleep, Sleep Medication Intake, and Daytime Function Among the Elderly Who Were Members of Shiraz Jahandidegan Canter in 2010. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research* 18, n°2 (mars 2013) : p. 140-144.

La Revue Prescrire. Choisir une plante pour mieux dormir: une fiche à partager avec vos patients. *Prescrire*, décembre 2009, 29 (314) : p. 934.

La Revue Prescrire. Euphytose[®] : risque lié à la Ballote ? *Prescrire*, 2007, 27 (286) : p. 620.

La Revue Prescrire. Huiles essentielles réservées aux pharmaciens. *Prescrire*, 2008, 28 (291) : p. 15.

La Revue Prescrire. Hypnotiques chez les personnes âgées : ne pas commencer. *Prescrire*, 2007, 27 (288) : p. 751.

La Revue Prescrire. Noctran[®] : retrait bienvenu d'une association benzodiazépine + neuroleptiques "cachés". *Prescrire*, septembre 2011, 31 (335) : p. 659.

La Revue Prescrire. Plaintes de mauvais sommeil : autant que possible, éviter les somnifères. *Prescrire*, février 2008, 28 (292) : p. 111-118.

Laboratoire Teva. *Les médicaments psychiatriques*. [en ligne] http://www.psycom.ch/public/download/les_medicaments_v2.pdf. Consulté le 12 octobre 2013.

Lader M. Effectiveness of Benzodiazepines: Do They Work or Not? *Expert Review of Neurotherapeutics* 8, n°8 (août 2008) : p. 1189-1191.

Ladislas Robert. *Les horloges biologiques*. Flammarion, Paris, 1989. 289 p.

Le site des praticiens du bien être. *Homéopathie : histoire et principes généraux*. [en ligne] <http://www.lesitedubienetre.com/node/11>. Consulté le 3 Novembre 2013.

Lee MacQuarrie Stephanie. *Design and Synthesis of Novel Benzodiazepines*. 30 Novembre 2005. 214 p. Mémoire de doctorat : chimie. Faculty of the Virginia Polytechnic Institute, Blacksburg. [en ligne] <http://scholar.lib.vt.edu/theses/available/etd-12212005-223136/unrestricted/etd.pdf> Consulté le 24 septembre 2013

LEEM, les entreprises du médicament. *Médicaments homéopathiques : quelle place ont-ils en France?* [en ligne]. <http://www.leem.org/article/medicaments-homeopathiques-quelle-place-ont-ils-en-france>. Consulté le 4 octobre 2013.

Lewith G.T., Godfrey A.D., Prescott P. A Single-blinded, Randomized Pilot Study Evaluating the Aroma of Lavandula Augustifolia as a Treatment for Mild Insomnia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 11, n° 4 (août 2005) p. 631-637.

Marceau Perry. *Herboristerie : enquête sur les principales demandes à l'officine*. 21 Juin 2013. 231 p. Thèse de doctorat : pharmacie. Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie, Nancy.

Maroo N., Hazra A., et Das T. Efficacy and Safety of a Polyherbal Sedative-hypnotic Formulation NSF-3 in Primary Insomnia in Comparison to Zolpidem: a Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Pharmacology* 45, n°1 (février 2013) : p. 34-39.

Mascret C. La réglementation régissant les huiles essentielles. *Actualités pharmaceutiques* 49, n°492 (Janvier 2010) : p. 54-56.

Mathé G., Giroud J.P., et Meyniel G. *Pharmacologie clinique: bases de la thérapeutique, 2^e édition*. Expansion Scientifique Française, 1988. 2352p.

Medipedia, l'encyclopédie des maladies. *Conséquences de la ménopause*. [en ligne] http://fr.medipedia.be/menopause/consequence/article_consequences-de-la-menopause_9956. Consulté le 26 août 2013.

Medipedia, l'encyclopédie des maladies. *Maladies qui causent l'insomnie*. [en ligne] http://fr.medipedia.be/insomnie/causes/articles_maladies-causes-insomnie_728. Consulté le 31 août 2013.

Medipedia, l'encyclopédie des maladies. *Troubles du sommeil et maladie de Parkinson*. [en ligne] http://fr.medipedia.be/parkinson/news_troubles-sommeil-parkinson_343. Consulté le 24 septembre 2013.

MedLibrary.org: FDA Approved Prescription Medication Information. [en ligne] <http://medlibrary.org/>. Consulté le 7 octobre 2013.

Mencherini T., Picerno P., Russo P. et Al. Composition of the Fresh Leaves and Stems of *Melissa Officinalis* and Evaluation of Skin Irritation in a Reconstituted Human Epidermis Model. *Journal of Natural Products* 72, n°8 (août 2009) : p. 1512-1515.

Miclo L., Perrin E., Driou A. et Al. Characterization of Alpha-casozepine, a Tryptic Peptide from Bovine Alpha(s1)-casein with Benzodiazepine-like Activity. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15, n°10 (août 2001): p. 1780-1782.

Morgan K., Gregory P., Tomeny M. et Al. Self-help Treatment for Insomnia Symptoms Associated with Chronic Conditions in Older Adults: a Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 60, n°10 (octobre 2012) : p. 1803-1810.

Naître et grandir. *Le sommeil de bébé*. [en ligne] http://naitreetgrandir.com/fr/etape/0_12_mois/soins/fiche.aspx?doc=naitre-grandir-bebe-sommeil-dodo#_Toc323300027. Consulté le 3 octobre 2013.

Naudé D.F., Stephanie Couchman I. M., Maharaj A. Chronic Primary Insomnia: Efficacy of Homeopathic Simillimum. *Homeopathy: The Journal of the Faculty of Homeopathy* 99, no 1 (janvier 2010) : p. 63-68.

Ngan A., Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. *Phytotherapy Research* 25, n°8 (août 2011) : p. 1153-1159.

Nir Y. et Tononi G. Dreaming and the Brain: From Phenomenology to Neurophysiology. *Trends in Cognitive Sciences* 14, n°2 (février 2010) : p. 88-100.

Noebel J.L., Avoli M, Rogawski M.A. et Al. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4^{ème} éd. Bethesda, 2012. 1199p.

Nunes A. et Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence? *Acta médica portuguesa* 24 Suppl 4 (décembre 2011) : p. 961-966.

Onen F., Onen S.H. Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *La revue de médecine interne*, 24 (2003) : p. 165-171.

Ordre National des Pharmaciens. *Le Dossier Pharmaceutique : Interview d'Isabelle Adenot*. [en ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Interview-d-Isabelle-Adenot>. Consulté le 30 septembre 2013.

Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). *Rapport 2012*. 5 Mars 2013. [en ligne] http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2012/AR_2012_F.pdf
Consulté le 13 octobre 2013

Pharmacien Giphar. *Fiche pratique homéopathie* [en ligne]. <http://www.pharmacienqiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie>.
Consulté le 5 octobre 2013.

Rasmussen M.H., Wildschjødtz G., Juul A. et Al. Polysomnographic Sleep, Growth Hormone Insulin-like Growth factor-I Axis, Leptin, and Weight Loss. *Obesity* 16, n°7 (juillet 2008) : p. 1516-1521.

Règlement n°432/2012 de la Commission Européenne du 16 mai 2012, établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. Journal Officiel de l'Union Européenne. 2012, n°L136, p. 1-40

Réseau Morphée : un réseau de santé consacré à la prise en charge des troubles chroniques du sommeil. *Le sommeil des personnes âgées*. [en ligne] <http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/sommeil-personne-agee>. Consulté le 11 octobre 2013

Reynaud J. *La flore du pharmacien*. Éditions Tec & Doc, Paris, 2002. 257p.

Roux D. *Conseil en aromathérapie*. Wolters Kluwer, France, 2008. 187p.

Salzman C. Pharmacologic treatment of disturbed sleep in the elderly. *Harvard review of psychiatry* 16, n°5 (2008) : p. 271-278.

Siegel G.J. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects VIII^{ème} édition*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2011. 1120 p.

Silverthorn D.U. *Physiologie humaine: une approche intégrée*. Pearson Education, Paris France, 2007. 976 p.

Société Canadienne du Sommeil. *Le sommeil et le vieillissement*. [en ligne] http://www.canadiansleepsociety.ca/Map/www/pdf/brochure/sommeil_aines.pdf. Consulté le 6 octobre 2013.

Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) – Recommandations pour la pratique clinique. *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale - Recommandations*. Décembre 2006 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf.
Consulté le 27 août 2012.

Speroni E., et Minghetti A. Neuropharmacological Activity of Extracts from *Passiflora Incarnata*. *Planta Medica* 54, n°6 (décembre 1988) : p. 488-491.

Spielman A.J., Saskin P. et Thorpy M.J. Treatment of Chronic Insomnia by Restriction of Time in Bed. *Sleep* 10, n°1 (février 1987) : p. 45-56.

Suwa E, Yamaura K, Oda M. et Al. Histamine H4 receptor antagonist reduces dermal inflammation and pruritus in a hapten-induced experimental model. *European Journal of Pharmacology* 667, n°1-3 (30 septembre 2011) : p. 383-388.

Templé Sébastien. *Thérapeutiques alternatives dans le traitement du stress et de l'anxiété à l'officine*. 4 Novembre 2011. 145 p. Thèse de doctorat : pharmacie. Université d'Angers. Faculté de Pharmacie, Angers.

The European Food Information Council (EUFIC). *La privation de sommeil et ses conséquences métaboliques*. [en ligne] <http://www.eufic.org/article/fr/maladiesregime-alimentaire/diabetes/artid/privation-sommeil-consequences-metaboliques/>. Consulté le 24 septembre 2013.

Tinetti M.E., Speechley M. et Ginter S.F. Risk Factors for Falls Among Elderly Persons Living in the Community. *The New England Journal of Medicine* 319, n°26 (29 décembre 1988) : p. 1701-1707.

Tononi G. et Cirelli C. Sleep Function and Synaptic Homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* 10, n°1 (février 2006) : p. 49-62.

Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *Endocrinologie - Nutrition* 5, n°2 (janvier 2008) : p. 1-7.

Vandekerckhove M., Weiss R., Schotte C. et Al. The Role of Presleep Negative Emotion in Sleep Physiology. *Psychophysiology* 48, n°12 (décembre 2011) : p. 1738-1744.

Vander A.J., Sherman J.H., Luciano D.S. et Al. *Physiologie humaine les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Maloine, Paris, 2009. 801 p.

Vermeeren A. et Coenen A. Effects of the Use of Hypnotics on Cognition. *Progress in Brain Research* 190 (2011) : p. 89-103.

Vernet Cyrille. *Caractérisation des hypersomnies centrales chez l'Homme : approche clinique et électrophysique*. 1^{er} Juillet 2010. 219 p. Thèse de doctorat : sciences. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI^{ème}.

VIDAL. Vidal 2013 : le dictionnaire. Février, Issy-les Moulineaux, 2013. 3024p.

Videla S., Cebrecos J., Lahjou M. et Al. Pharmacokinetic dose proportionality between two strengths (12.5 mg and 25 mg) of doxylamine hydrogen succinate film-coated tablets in fasting state: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs in R&D* 13, n°2 (juin 2013) : p. 129-135.

Vrchovská V., Spilková J., Valentão P. et Al. Antioxidative properties and phytochemical composition of *Ballota nigra* infusion. *Food Chemistry* 105, n°4 (2007): p. 1396-1403.

Wang P.S., Bohn R.L., Glynn R.J. et Al. Zolpidem Use and Hip Fractures in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society* 49, n°12 (décembre 2001) : p. 1685-1690.

Wiegand M.H. Drug treatment of sleep disorders in the elderly. *Der Internist* 44, n°9 (septembre 2003) : p. 1187-1192.

Wilder-Smith A., Mustafa F.B., Earnest A. et Al. Impact of Partial Sleep Deprivation on Immune Markers. *Sleep Medicine* 14, n°10 (octobre 2013) : p. 1031-1034.

Williamson E.M., Driver S. et Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: a Guide to the Interactions of Herbal Medicines*. Pharmaceutical Press, London, 2013. 423p.

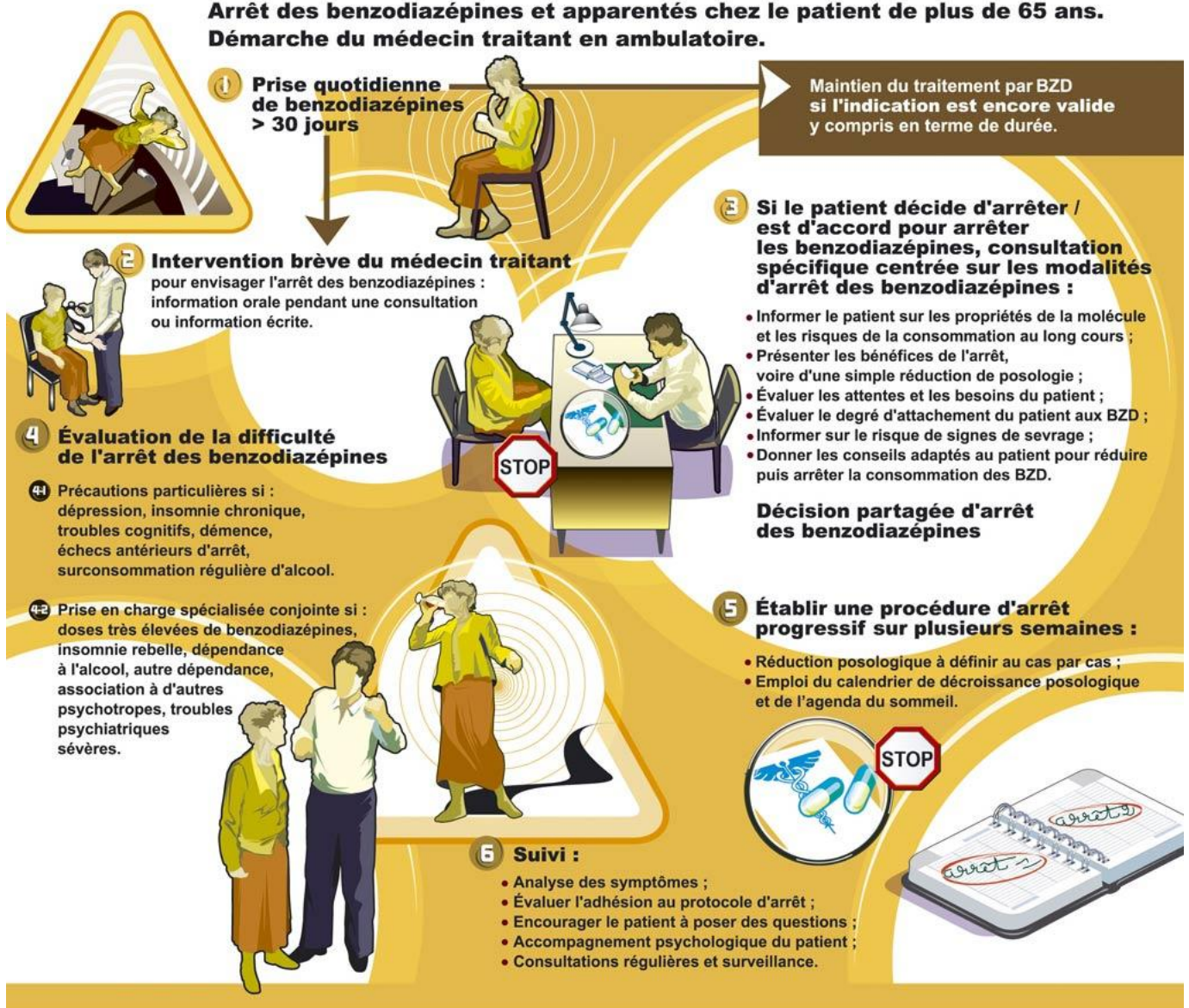
Wolkove N., Elkholy O., Baltzan M et Al. Sleep and Aging: 2. Management of Sleep Disorders in Older People. *Canadian Medical Association Journal* 176, n°10 (8 mai 2007) : p. 1449-1454.

Ying-Ku L., Ming-Thau S. Chi-Hui H. et Al. Development of a Reversed-Phase HPLC Method for Analyzing Furanocoumarin Components in Citrus Fruit Juices and Chinese Herbal Medicines. *Journal of Chromatographic Science*, 2009, 47. p. 211-215.

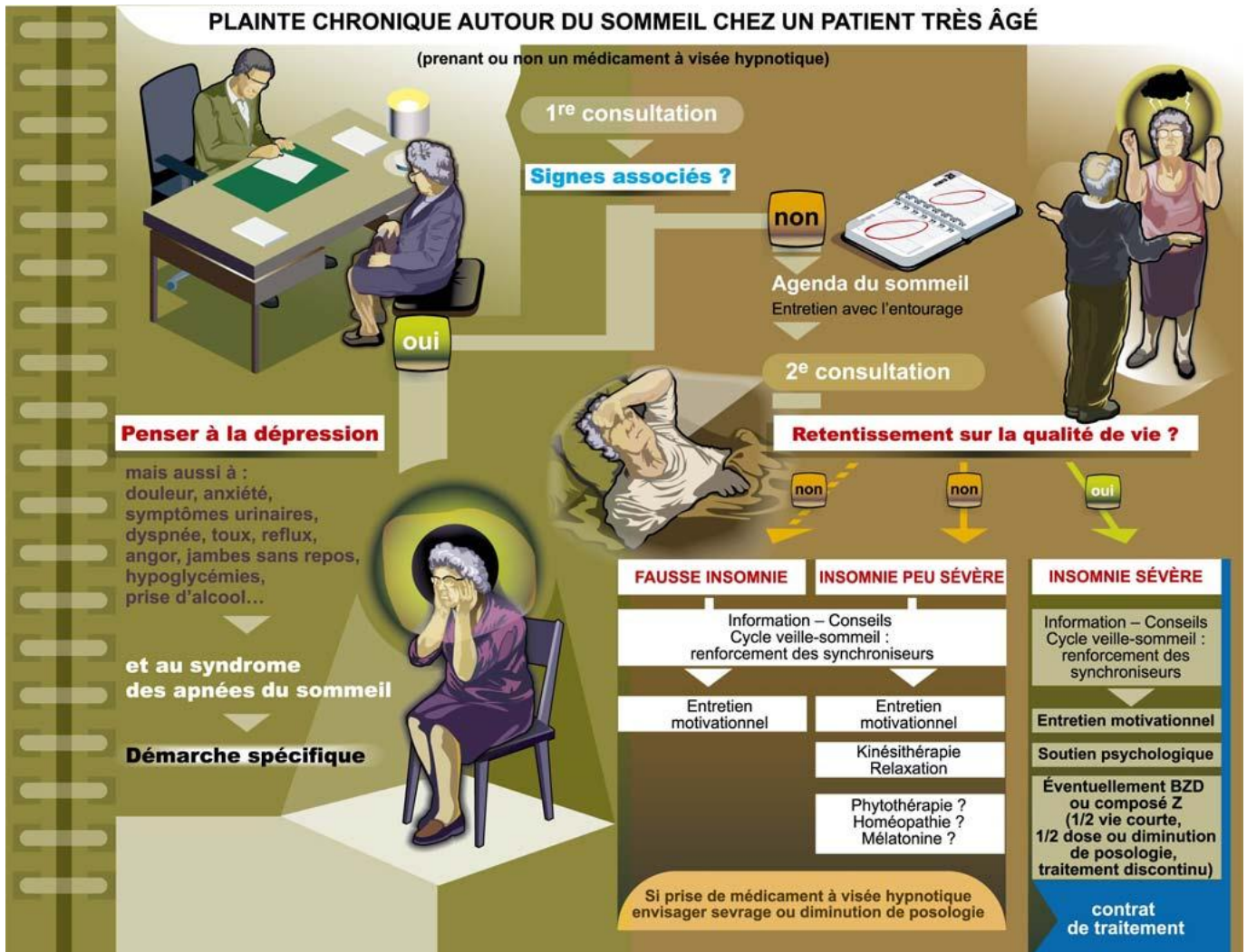
Annexes

Annexe n°1 : Communication HAS à destination des médecins pour l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine ou apparentés

Arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient de plus de 65 ans. Démarche du médecin traitant en ambulatoire.



Annexe n°2 : Communication HAS à destination des médecins en cas de plainte chronique d'un patient très âgé pour un trouble du sommeil



Annexe n°3 : Enquête sur les troubles du sommeil à destination des médecins

Enquête sur les troubles du sommeil

- 1) Lorsqu'une personne âgée vient vous parler de ses troubles du sommeil, quelles questions lui posez-vous ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

- 2) Quels conseils lui prodiguez-vous pour limiter ces troubles ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

3) Pour vous, quelles sont les attentes de la personne lorsqu'elle vient vous faire part de ses soucis de sommeil ? Plusieurs choix sont possibles, classez les par importance (1 est le choix le plus important) :

- Etre écoutée et pouvoir expliquer ce qui la gêne
- Recevoir des conseils pour mieux préparer et ainsi améliorer son sommeil
- Modifier ses habitudes de vie pour éviter les troubles du sommeil
- Recevoir un traitement par phytothérapie
- Recevoir un traitement homéopathique
- Recevoir un traitement par hypnotique

4) Dans le cadre d'une première prescription d'une molécule hypnotique à une personne de plus de 65 ans, quelle classe médicamenteuse choisissez-vous ? (si vous avez l'habitude de prescrire un médicament en particulier, vous pouvez indiquer son nom)

.....
.....

5) Si vous décidez de lui prescrire un hypnotique, de quels éléments faites-vous part à votre patient?

- Les effets secondaires possibles
- Le risque d'accoutumance
- La nécessité d'un suivi régulier
- Autre(s) :

.....
.....

Ce questionnaire est réalisé dans le cadre de la thèse d'exercice en pharmacie de T. Lamotte ayant pour objet les troubles du sommeil chez la personne âgée, en collaboration avec la faculté de pharmacie d'Angers.

Annexe n°4 : Enquête sur les troubles du sommeil à destination des patients

Enquête sur les troubles du sommeil

Informations sur le patient :

- Age : ans
- Sexe : Masculin Féminin

1) Depuis combien de temps avez-vous des problèmes de sommeil ?

.....

2) Décrivez ces troubles :

- Je me réveille une fois par nuit sans pouvoir me rendormir par la suite
- Il me faut un certain temps avant de m'endormir (environ)
- J'ai l'impression que je suis très fatigué le matin au réveil
- Je me réveille de nombreuses fois durant la nuit
- Je suis gêné(e) dans mon sommeil par un bruit / une lumière
- Mon sommeil est de mauvaise qualité
- Autre :

.....

3) Quelle est la fréquence de vos troubles du sommeil ?

.....

4) Quelle est la durée moyenne de votre sommeil ?

.....

5) Quelle serait votre durée idéale de repos ?

.....

6) Vos heures d'endormissement et de réveil sont-elles modifiées pendant la semaine ?

.....

7) Avant d'en parler à votre médecin, preniez-vous déjà un traitement (homéopathie, phytothérapie,...) ? Si oui, précisez si cela a été efficace et pendant combien de temps :

.....

.....

8) Quelles sont vos attentes vis-à-vis du médecin lorsque vous allez le consulter pour vos soucis de sommeil ? Plusieurs choix sont possibles, classez les par importance :

- Etre écouté(e) et pouvoir expliquer ce qui me gêne
- Recevoir des conseils pour mieux préparer et ainsi améliorer mon sommeil
- Modifier mes habitudes de vie pour éviter les troubles du sommeil
- Recevoir un traitement par phytothérapie
- Recevoir un traitement homéopathique
- Recevoir un traitement par somnifère

Ce questionnaire est réalisé dans le cadre de la thèse d'exercice en pharmacie de T. Lamotte ayant pour objet les troubles du sommeil chez la personne âgée, en collaboration avec la faculté de pharmacie d'Angers.