

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N°43

**THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Kathleen TERRES  
née le 10/08/1994 à Blois (41)

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2021

**Apports de la chronobiologie et de la chronothérapie  
dans la prise en charge des insomnies à l'officine**

**JURY**

**Président** : Mme Véronique MAUPOIL, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours

**Membres** :

M. Pierre BREDELOUX, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

Mme Christèle SOUCHET, Pharmacien titulaire, Joué-lès-Tours

Mme Nathalie GUIGNARD, Pharmacien adjoint, Monnaie

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseeurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

# **ENSEIGNANTS**

## **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

## **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

Mise à jour du 05/01/2020

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

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

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 02/04/2021  
L'étudiant  
Mme Kathleen Terres

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Véronique Maupoil

## Remerciements

*A Mme Véronique Maupoil, Professeur et doyenne de la Faculté de Pharmacie de Tours, pour m'avoir captivée lors de vos enseignements sur le sommeil et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*A M. Pierre Bredeloux, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours, pour m'avoir proposée un sujet de travail en lien avec le thème des insomnies et pour m'avoir accompagnée tout au long de sa réalisation.*

*A Mme Christèle Souchet, pharmacienne titulaire à Joué-lès-Tours, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine pendant les 6 mois du stage officinal et de m'avoir fait confiance pour vous remplacer par la suite. Je vous remercie ainsi que Karine, Nelly et Grégoire pour tout ce que vous m'avez appris. Vous avez énormément contribué à faire de moi la pharmacienne que je suis aujourd'hui et pour cela je vous en serai éternellement reconnaissante. Ce stage a été de loin le meilleur moment de mes études et me marquera pour toute ma carrière à venir. Merci enfin d'avoir eu la gentillesse de participer à mon jury de thèse.*

*A Mme Nathalie Guignard, pharmacienne adjointe à Monnaie, pour tes grandes qualités humaines et professionnelles, tu es pour moi un exemple à suivre. Un énorme merci pour ta participation au jury de ma thèse.*

*A Mme Asou et Mme Boissé, pharmaciennes titulaires à Onzain, merci de m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie lors de mon stage de seconde année et d'avoir fait naître en moi l'envie d'exercer ce métier.*

*A M. Koenig et M. Simoneau anciennement pharmaciens titulaires à Amboise, merci de m'avoir donnée ma chance alors que je n'étais que toute jeune étudiante. Merci à vous ainsi qu'à toute votre équipe d'avoir su faire preuve de patience et de m'avoir appris les bases du métier de pharmacien. J'ai adoré travailler avec vous tout au long de mes études.*

*A M. Loviconi ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie Loviconi pour votre accueil au sein de votre officine et votre gentillesse.*

*A M. Nahan, ainsi qu'à Céline, Angélique, Aurélie et Florence de la pharmacie Cap Atlantique... un super titulaire et des collègues en or ! Merci pour votre extrême sympathie et votre bonne humeur, c'est un réel plaisir de travailler avec vous.*

*A Brigitte, Félix, Florence et Marine, des collègues nantais géniaux.*

*A tous les instituteurs et professeurs que j'ai eu au cours de ma scolarité.*

*A mes grands-parents mami et papi, mémé et pépé, merci pour toutes les belles valeurs que vous m'avez transmises.*

*A toute ma grande et belle famille côté Terres et côté Erdinger, mes tantes et oncles, mes cousines et cousins.*

*A mes parents, vous avez toujours été d'un soutien sans faille, merci de m'avoir poussée à suivre des études et d'avoir toujours respecté mes choix. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.*

*A ma sœur Tiphaine et à mon frère Guillaume, vous êtes mes boubous d'amour.*

*A ma marraine Nathalie, merci de m'accompagner dans tous les moments importants de ma vie depuis mon enfance.*

*A mon parrain Vincent, merci pour tes précieux conseils qui m'ont beaucoup aidée dans le monde du travail.*

*A Calinou.*

*A ma belle-famille.*

*A ma famille d'accueil canadienne, à Maéva.*

*A mes deux plus vieilles amies Delphine et Inès, merci tout simplement d'être là et surtout de m'avoir toujours soutenue et écoutée. Vous êtes des amies exceptionnelles et j'ai beaucoup de chance de vous avoir.*

*A mes amis d'enfance Léo, Maël, Océane, Robin, Sarah.*

*A mes amies du collège Alix, Louise, Manon, Mathilde.*

*A mes amis du lycée, Benjamin, Corentin, Floriane, Hubert, Laureen, plus de 10 ans qu'on ne se lâche plus et ce n'est que le début !*

*A mes copains de fac, Andréa, Arthur, Cécile, Clémence, Eloïse, Faustine, Héloïse, Jean, Laura, Laurent, Lucille, Marie, Maxime, Roxane, Thomas, Victor, Youssef, j'ai passé des années formidables grâce à vous. A ma fillotte et Docteur avant moi Manon, pour toutes les discussions sur notre beau métier.*

*Et surtout à mon amour de toujours, Etienne, merci de me supporter au quotidien !*

## Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>Partie 1 : Introduction à la chronobiologie et à la chronopharmacologie.....</b>	<b>15</b>
<b>Sous-partie 1 : Chronobiologie.....</b>	<b>15</b>
1. Introduction.....	15
1.1. Définition .....	15
1.2. Historique .....	15
1.3. Intérêts .....	17
2. Rythmes biologiques .....	18
2.1. Définitions et propriétés des rythmes biologiques .....	18
2.2. Modèle mathématique des rythmes biologiques .....	19
3. Système circadien.....	21
3.1. Horloge biologique centrale.....	21
3.2. Gènes horloges.....	23
3.3. Synchroniseurs .....	27
3.4. Horloges périphériques .....	28
4. Conclusion .....	28
<b>Sous-partie 2 : Chronopharmacologie .....</b>	<b>29</b>
1. Introduction.....	29
1.1. Historique .....	29
1.2. Définitions et objectifs .....	30
2. Chronopharmacocinétique.....	31
2.1. Pharmacocinétique.....	31
2.2. Variations temporelles de la pharmacocinétique .....	31
3. Chronoesthésie.....	38
3.1. Définition .....	38
3.2. Chronoesthésie clinique .....	38
3.3. Chronoesthésie expérimentale .....	39
4. Chronoergie.....	39
4.1. Chronotoxicologie .....	40
4.2. Chronoefficacité .....	40
5. Conclusion .....	40

<b>Partie 2 : Chronobiologie du sommeil.....</b>	<b>41</b>
1. Introduction générale sur le sommeil .....	41
1.1. Définition du sommeil .....	41
1.2. Rôles du sommeil .....	41
1.3. Conséquences d'un mauvais sommeil .....	42
2. Physiologie du sommeil.....	42
2.1. Veille et sommeil .....	42
2.2. Structure du sommeil .....	44
2.3. Architecture du sommeil.....	46
3. Régulation du sommeil.....	52
3.1. Modèle à deux processus de Borbely.....	52
3.2. Neurobiologie de la veille et du sommeil.....	55
4. Etat des lieux du sommeil en France.....	57
4.1. Statistiques chez les adultes.....	57
4.2. Statistiques chez les adolescents .....	58
5. Conclusion .....	59
<b>Partie 3 : Insomnies et perturbations des rythmes biologiques .....</b>	<b>60</b>
1. Introduction sur les insomnies .....	60
1.1. Définition.....	60
1.2. Conséquences à court et long terme .....	60
1.3. Classification.....	61
1.4. Physiopathologie .....	62
1.5. Epidémiologie.....	64
2. Diagnostic et exploration de l'insomnie.....	64
2.1. Diagnostic .....	64
2.2. Outils d'exploration de l'insomnie .....	67
3. Perturbations des rythmes biologiques et sommeil .....	69
3.1. Âge.....	69
3.2. Lumière.....	70
3.3. Nouvelles technologies .....	72
3.4. Activité physique .....	74
3.5. Alimentation .....	75
3.6. Autres facteurs perturbant les rythmes biologiques .....	77
4. Conclusion .....	79



<b>Partie 4 : Prise en compte des rythmes biologiques dans le traitement de l'insomnie - Conseils à l'officine</b> .....	80
1. Prise en charge de l'insomnie en France.....	80
2. Traitements pharmacologiques de l'insomnie .....	81
2.1. Benzodiazépines hypnotiques et apparentées .....	81
2.2. Anti-histaminiques .....	83
2.3. Mélatonine .....	85
3. Traitements non pharmacologiques de l'insomnie.....	86
3.1. Hygiène du sommeil .....	87
3.2. Techniques cognitivo-comportementales.....	87
3.3. Techniques alternatives et complémentaires .....	92
4. Conseils à l'officine .....	94
4.1. Prise en charge des insomnies à l'officine.....	94
4.2. Conseils sur les comportements et les habitudes de vie .....	95
4.3. Conseils sur l'environnement de sommeil .....	98
4.4. Conseils spécifiques.....	100
4.5. Produits-conseils .....	103
4.6. Fiche conseil destinée à l'équipe officinale.....	108
<b>Conclusion</b> .....	109
<b>Annexes</b> .....	110
<b>Bibliographie</b> .....	116

## **Liste des abréviations**

AASM : Académie Américaine de Médecine du Sommeil  
AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
Anti-H1 : Anti-histaminique  
APA : Association de Psychiatrie Américaine  
ARN : Acide ribonucléique  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
 $B_{\max}$  : Capacité maximale de liaison  
 $C_{\max}$  : Concentration maximale  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
EEG : Electro-encéphalogramme  
EMG : Electro-myogramme  
EOG : Electro-oculogramme  
GABA : Acide gamma-aminobutyrique  
GHT : Tractus géniculo-hypothalamique  
HAS : Haute Autorité de Santé  
INSV : Institut National du Sommeil et de la Vigilance  
 $K_d$  : Constante de dissociation à l'équilibre  
NREM : Non-rapid eye movement  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
REM : Rapid eye movement  
RHT : Tractus rétino-hypothalamique  
RN : Noyaux du Raphé  
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SMR : Service Médical Rendu  
SP : Sommeil paradoxal  
 $T_{1/2}$  : Demi-vie d'élimination  
TCC : Thérapies Comportementales et Cognitives  
 $T_{\max}$  : Temps pour atteindre la concentration maximale  
VLPO : Noyau ventrolatéral préoptique

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : L'horloge végétale de Linné d'après Ursula Schleicher-Benz en 1948.....	16
<b>Figure 2</b> : Paramètres d'un rythme biologique.....	19
<b>Figure 3</b> : Localisation de l'horloge interne.....	21
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique des noyaux suprachiasmatiques.....	22
<b>Figure 5</b> : Voies d'entrée et de sortie des noyaux suprachiasmatiques.....	23
<b>Figure 6</b> : Schéma simplifié des mécanismes moléculaires de l'horloge biologique.....	24
<b>Figure 7</b> : Structure des protéines CLOCK et BMAL1.....	25
<b>Figure 8</b> : Devenir des protéines CRY et PER.....	26
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique des cellules rétiniennes.....	27
<b>Figure 10</b> : Fonctionnement simplifié de l'horloge biologique.....	28
<b>Figure 11</b> : Evolution circadienne de la motilité gastro-intestinale.....	32
<b>Figure 12</b> : Evolution circadienne de la sécrétion gastrique.....	32
<b>Figure 13</b> : Evolution circadienne de la quantité totale de protéines plasmatiques et d'alpha-1-glycoprotéine .....	34
<b>Figure 14</b> : Estimation du débit sanguin hépatique en fonction de l'heure.....	36
<b>Figure 15</b> : Evolution circadienne du débit de filtration glomérulaire.....	36
<b>Figure 16</b> : Variations circadiennes des taux d'acides biliaires dans la vésicule biliaire et le duodénum.....	37
<b>Figure 17</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant la veille active.....	43
<b>Figure 18</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant la veille passive.....	44
<b>Figure 19</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 1.....	45
<b>Figure 20</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 2.....	45
<b>Figure 21</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 3.....	46
<b>Figure 22</b> : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le sommeil paradoxal.....	46
<b>Figure 23</b> : Représentation schématique d'un cycle de sommeil.....	47
<b>Figure 24</b> : Part des stades de sommeil par rapport au temps de sommeil total.....	47
<b>Figure 25</b> : Hypnogramme normal d'un adulte.....	48

<b>Figure 26</b> : Exemple de la répartition des périodes de sommeil et d'éveil chez le bébé.....	49
<b>Figure 27</b> : Evolution de la durée des états de vigilance selon l'âge.....	51
<b>Figure 28</b> : Durée de sommeil recommandée selon l'âge.....	51
<b>Figure 29</b> : Variations circadiennes de la température centrale, des taux de mélatonine et de cortisol.....	53
<b>Figure 30</b> : Régulation homéostatique et circadienne du sommeil.....	54
<b>Figure 31</b> : Schéma du réseau cérébral de la veille.....	55
<b>Figure 32</b> : Illustration du modèle de flip-flop switch.....	56
<b>Figure 33</b> : Modèle physiopathologique de l'insomnie d'après Levenson.....	63
<b>Figure 34</b> : Proportion des insomniaques chroniques en fonction de l'âge et du sexe.....	64
<b>Figure 35</b> : Arbre décisionnel d'aide au diagnostic de l'insomnie.....	67
<b>Figure 36</b> : Exemple d'agenda du sommeil.....	68
<b>Figure 37</b> : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine.....	71
<b>Figure 38</b> : Utilisation des écrans par les adultes à leur domicile pour un usage personnel.....	73
<b>Figure 39</b> : Accessibilité des écrans aux moins de 18 ans à leur domicile.....	74
<b>Figure 40</b> : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte.....	80
<b>Figure 41</b> : Exemple d'ordonnance comportementale.....	90
<b>Figure 42</b> : Exemple de campagne d'information à destination des seniors réalisée par la HAS en 2012.....	102

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Classifications des états de sommeil.....	44
<b>Tableau II</b> : Proportion des types de sommeil selon l'âge.....	49
<b>Tableau III</b> : Temps de sommeil des 18-75 ans.....	57
<b>Tableau IV</b> : Temps de sommeil en fonction des jours et fréquence de la dette de sommeil chez les adolescents.....	58
<b>Tableau V</b> : Classification des insomnies selon leur sévérité.....	62
<b>Tableau VI</b> : Exemples de questions à poser pour diagnostiquer une insomnie.....	65
<b>Tableau VII</b> : Critères d'aide au diagnostic de l'insomnie.....	66
<b>Tableau VIII</b> : Paramètres pharmacocinétiques (temps pour atteindre la concentration maximale $T_{max}$ , demi-vie d'élimination $T_{1/2}$ ) des benzodiazépines et apparentées d'après les RCP.....	82
<b>Tableau IX</b> : Paramètres pharmacocinétiques ( $T_{max}$ , $T_{1/2}$ ) des anti-histaminiques hypnotiques d'après les RCP.....	84
<b>Tableau X</b> : Paramètres pharmacocinétiques ( $T_{max}$ , $T_{1/2}$ ) des médicaments à base de mélatonine d'après les RCP.....	85
<b>Tableau XI</b> : Exemples de plantes couramment utilisées dans les insomnies.....	103

## **Introduction**

Il est largement admis que le sommeil joue un rôle fondamental dans la vie des êtres humains. En effet, un individu passe près d'un tiers de sa vie à dormir. Or, les troubles du sommeil constituent un véritable problème de santé dans notre pays en raison de leur fréquence et de leurs répercussions tant humaines que socio-économiques. En 2017, 13,1% des français âgés de 18 à 75 ans souffraient d'insomnie chronique d'après Santé Publique France (1).

Les troubles du sommeil, et en particulier les insomnies, sont donc un motif courant de plainte au comptoir. L'équipe officinale est quotidiennement amenée à prodiguer des conseils, proposer divers produits en vente libre (anti-histaminiques, mélatonine, gélules à base de plantes, huiles essentielles, homéopathie, ...) ou délivrer des médicaments prescrits dans le but de favoriser le sommeil.

Cependant, les thérapeutiques dispensées ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Parmi elles, certaines comme les hypnotiques et les anxiolytiques, pourtant très consommées en France, sont décriées depuis des années car elles présentent des risques non négligeables pour la santé (sommolence diurne avec risque d'accidents, troubles mnésiques, accoutumance, ou encore interactions médicamenteuses).

Alors comment aider les patients à retrouver un sommeil de qualité en limitant au maximum les risques ?

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances sur le fonctionnement du rythme veille-sommeil et d'en comprendre les dérèglements afin d'optimiser la prise en charge, médicamenteuse ou non, des insomnies à l'officine.

Dans une première partie les notions de chronobiologie et de chronopharmacologie seront définies. Puis, une seconde partie sera consacrée à la chronobiologie du sommeil. La troisième partie s'intéressera aux liens entre perturbations des rythmes biologiques et insomnies. Enfin, la quatrième partie abordera la chronothérapie et comprendra une fiche conseil destinée aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie pour la prise en charge des insomnies.

# **Partie 1 : Introduction à la chronobiologie et à la chronopharmacologie**

## **Sous-partie 1 : Chronobiologie**

### **1. Introduction**

Tous les êtres vivants évoluent en fonction des conditions rythmiques de l'environnement qui les entoure. La majorité des humains, des animaux, des végétaux ou encore des bactéries sont exposés à l'alternance jour-nuit et sont soumis à des rythmes biologiques d'environ 24 heures (2).

Ainsi, « l'activité rythmique est une propriété fondamentale de la matière vivante » (3). Les comportements des organismes vivants se répètent à intervalles de temps réguliers à chaque niveau d'organisation (cellule, organe, individu).

#### **1.1. Définition**

La science qui étudie l'impact du temps sur les êtres vivants est la chronobiologie (du grec « *khronos* » le temps, « *bios* » la vie, et « *logos* » la parole).

La chronobiologie est « l'étude scientifique des biorythmes » (4), elle se définit comme « l'étude de l'organisation dans le temps des êtres vivants, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber » (3). Elle s'intéresse à l'organisation temporelle des organismes vivants en étudiant « les phénomènes temporels internes déterminés génétiquement aussi bien que les phénomènes externes et leur influence » (5).

#### **1.2. Historique**

Les hommes sont témoins de l'existence de cycles biologiques depuis la nuit des temps. Dès la Préhistoire, les premiers humains observent leur environnement et constatent la répétition de phénomènes tels que l'alternance jour-nuit, le changement des saisons, la maturation des végétaux, ou encore la migration des animaux. La maîtrise de ces cycles permet aux hommes de développer l'agriculture et l'élevage.

Au IV<sup>ème</sup> siècle avant J.C, le philosophe et naturaliste grec Théophraste décrit dans son ouvrage Histoire des plantes (6), le comportement des feuilles du tamarinier, qui s'ouvrent le jour et se ferment la nuit.

Les premières expérimentations ne débutent qu'à partir du XVIII<sup>ème</sup> siècle, d'abord sur les végétaux puis sur les animaux et les hommes.

En 1729, le physicien et mathématicien Jean-Jacques Dortous de Mairan réalise une expérience avec la sensitive (*Mimosa pudica*). Dans les conditions habituelles, les feuilles du mimosa se ferment la nuit. Il place ses plants dans l'obscurité complète pendant plusieurs jours sans modifier les autres paramètres (température, humidité) et observe que les feuilles continuent à s'ouvrir la journée et à se replier la nuit (7). Le phénomène a donc une origine endogène, le concept d'« horloge interne » est né.

En 1751, le naturaliste Carl Von Linné écrit un ouvrage sur le rythme biologique des fleurs, *Philosophia Botanica* (8). Fort de ses observations, il plante la première horloge florale dans le Jardin botanique d'Uppsala en Suède. Selon l'ouverture ou la fermeture des pétales des espèces qui la constituent, l'horloge donne une approximation de l'heure [Figure 1].



Figure 1 : L'horloge végétale de Linné d'après Ursula Schleicher-Benz en 1948 (9)

Le pharmacien français Julien-Joseph Virey (1775-1846) est considéré comme l'un des pionniers de la chronobiologie. Dans sa thèse de médecine *Ephémérides de la vie humaine, ou recherches sur la révolution journalière, et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies* publiée en 1814, il parle de rythmes biologiques « innés » contrôlés par des « horloges vivantes » (10). Lors de ses travaux il remarque par exemple que les crises d'asthme et de goutte sont davantage nocturnes et que l'effet de médicaments comme les hypnotiques ou l'opium est influencé par leur horaire d'administration.



Au XX<sup>ème</sup> siècle, les recherches dans le domaine de la chronobiologie s'intensifient. Elles confirment que les fonctions biologiques des animaux sont gouvernées par des variations périodiques circadiennes, comme cela avait précédemment été observé chez les végétaux.

Karl Von Frisch (1886-1982), un entomologiste autrichien met en évidence l'existence d'une horloge interne chez les abeilles, insectes qu'il a étudiés pendant près de cinquante ans.

En 1935, Erwin Bünning (1906-1990), biologiste allemand qui travaille sur les plantes et les insectes invente le terme d'« horloge biologique ». Il est, avec le britannique Colin Pittendrigh (1918-1996) qui a travaillé sur les mouches, et l'allemand Jürgen Aschoff (1913-1998) qui a travaillé sur les souris et les oiseaux, considéré comme le père de la chronobiologie.

Le biologiste roumain, Franz Halberg (1919-2013) fonde à la même époque un laboratoire de chronobiologie aux Etats-Unis. En France, c'est le médecin Alain Reinberg (1921-2017) qui est considéré comme le père fondateur de cette science. Il a notamment été président de la Société Francophone de Chronobiologie et coéditeur du journal Chronobiology International.

En 1962, le spéléologue Michel Siffre se livre à une expérience étonnante. Il passe en effet deux mois coupé du monde et sans lumière, dans un glacier des Alpes à 110 mètres de profondeur. Malgré l'absence de repères temporels ses journées se sont organisées sur une durée proche de 24 heures, ce qui témoigne de l'existence d'une horloge biologique chez l'homme.

Dans les années 1970, Seymour Benzer et Ronald Konopka, deux biologistes américains, découvrent le premier gène de l'horloge biologique, baptisé « *Per* ». En 1990, l'équipe de Michael Rosbash parvient à expliquer son fonctionnement. En 1994, le chercheur Michael W. Young découvre le gène « *Tim* », un deuxième gène horloge.

De la fin des années 1990 à aujourd'hui les chercheurs ont élucidé plusieurs mécanismes régissant le fonctionnement de l'horloge interne. Très récemment, en 2017, les trois généticiens américains Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young, ont été récompensés pour leurs travaux sur la chronobiologie en recevant le prix Nobel de médecine.

### 1.3. Intérêts

La chronobiologie connaît actuellement un véritable essor grâce aux récentes avancées de la recherche. C'est une discipline qui n'a pas encore dévoilé tous ses mystères et sur laquelle travaillent de nombreuses équipes de chercheurs à travers le monde.

Elle possède des applications dans des domaines variés tels que la nutrition, la biologie médicale, la pharmacologie, mais aussi la psychologie. De cette science en découlent d'autres comme la chronophysiologie, la chronopathologie, la chronopharmacologie ou encore la chronopsychologie.

Elle suscite un intérêt majeur en médecine car on sait désormais que des dérèglements du rythme biologique peuvent avoir un impact négatif sur la santé. Une désynchronisation de l'horloge interne peut effectivement altérer de nombreuses fonctions physiologiques comme la vigilance, la mémoire, le sommeil ou encore perturber les systèmes cardiovasculaire et immunitaire (2).

## 2. Rythmes biologiques

### 2.1. Définitions et propriétés des rythmes biologiques

Un rythme se définit comme étant « une variation régulière et prévisible qui peut être assimilée approximativement à une fonction simple, décrite et quantifiée par plusieurs paramètres » (11).

Un biorythme ou rythme biologique est « une suite de variations physiologiques déterminant en fonction du temps des oscillations de forme reproductible » (12).

Parmi les rythmes biologiques, on en distingue trois catégories (13) :

- Des rythmes physiologiques (comme les battements cardiaques)
- Des rythmes biochimiques (les sécrétions hormonales notamment)
- Des rythmes comportementaux (les prises alimentaires par exemple).

Les rythmes biologiques possèdent des caractéristiques communes (3) :

- **L'ubiquité** : ils sont présents chez tous les êtres vivants (bactéries, algues, champignons, animaux, êtres humains).
- **L'origine génétique** : ils font partie du patrimoine génétique et sont contrôlés par des gènes horloges mis en évidence par la biologie moléculaire.  
Le chronobiologiste Alain Reinberg a ainsi démontré que les jumeaux homozygotes possèdent exactement le même rythme contrairement aux jumeaux hétérozygotes.
- **L'endogénicité** : ils sont générés par l'organisme lui-même.  
Des expériences dites de « free running » ou « hors du temps » consistant à priver les participants de lumière et de tout autre repère temporel pendant plusieurs jours ont été réalisées chez l'animal et chez l'homme. Elles ont permis de démontrer que les rythmes sont maintenus malgré l'isolement.

## 2.2. Modèle mathématique des rythmes biologiques

Les paramètres définissant un rythme biologique sont les suivants (14) [Figure 2] :

- La période  $\tau$
- L'acrophase  $\phi$
- L'amplitude  $A$
- Le mesor  $M$  (midline estimating statistic of rhythm)

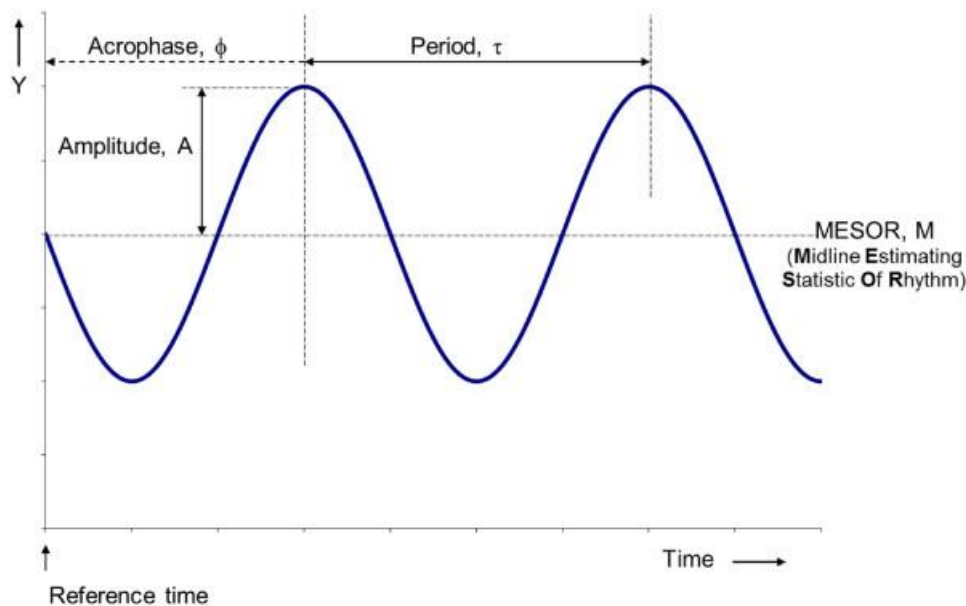


Figure 2 : Paramètres d'un rythme biologique (15)

La période ( $\tau$ ) est l'intervalle de temps mesuré entre deux épisodes se reproduisant de manière identique. L'inverse de la période est la fréquence ( $F$ ) avec  $F = 1/\tau$ .

La période permet d'établir une classification des rythmes :

- **Les rythmes circadiens** (du latin « *circa* », approximativement, et « *dies* », jour) ont une période de 24 heures environ (l'alternance veille-sommeil par exemple).
- **Les rythmes ultradiens** (du latin « *ultra* », au-delà) ont une période inférieure à 24 heures, de l'ordre de la seconde, de la minute ou de l'heure (un cycle de sommeil de 90 minutes par exemple).
- **Les rythmes infradiens** (du latin « *infra* », sous) ont une période supérieure à 24 heures, de l'ordre du jour, de la semaine, du mois ou de l'année (le cycle menstruel féminin par exemple).

Les rythmes infradiens comprennent (14) :

- Les rythmes circaseptidiens se répétant toutes les semaines
- Les rythmes circamensuels se répétant tous les mois
- Les rythmes circannuels se répétant toutes les années.

L'acrophase ( $\phi$ ) aussi appelée sommet, pic ou zénith correspond au moment où est enregistrée la plus haute valeur de la variable mesurée. Elle s'exprime en unité de temps ou en degré d'angle. La batyphase (creux ou nadir) correspond à l'inverse au moment de survenue de la valeur la plus basse.

L'amplitude (A) représente la moitié de la variation totale de la valeur biologique mesurée sur la période considérée. C'est la distance entre le mesor et l'acrophase ou entre le mesor et la batyphase.

Le mesor (M) est le niveau moyen du rythme, il correspond à la moyenne arithmétique des valeurs de la variable.

En chronobiologie, la méthode du Cosinor mise au point par Franz Halberg est un modèle mathématique très utilisé. Il s'agit d'une technique statistique utilisant la méthode des moindres carrés qui se présente sous la forme d'une fonction sinusoïdale (15) :

$$Y(t) = M + A \times \cos (w\tau + \phi)$$

Avec :

- $t$  : le temps
- $M$  : le mesor
- $A$  : l'amplitude
- $w$  : la fréquence angulaire où  $w = 2\pi/\tau$  avec  $\tau$  : la période
- $\phi$  : l'acrophase

Cette méthode permet l'obtention d'un graphique appelé chronogramme [Figure 2]. L'axe des abscisses est découpé en unité de temps et l'axe des ordonnées contient les valeurs de la variable observée. Elle permet de modéliser un rythme biologique en traçant la sinusoïde se rapprochant le plus de la courbe créée par la série des données recueillies au cours du temps.

### 3. Système circadien

La majorité de nos processus biologiques (veille-sommeil, digestion, température corporelle, pression artérielle, division cellulaire) sont soumis à un rythme de 24 heures (16). Toutes ces fonctions sont contrôlées par un système complexe, le système circadien, comprenant une multitude d'acteurs localisés dans le cerveau mais également dans tout le reste de l'organisme. Des études ont récemment estimé que l'expression de deux tiers des gènes codant pour des protéines oscille au cours de la journée chez les primates (17).

Chez l'être humain, le cycle circadien a une durée moyenne de 24 heures et 10 minutes, avec une durée très légèrement inférieure chez la femme (6 minutes de moins en moyenne) (16,18). Cependant, il existe d'importantes variations inter-individuelles.

#### 3.1. Horloge biologique centrale

Chez les mammifères, le chef d'orchestre du système circadien est une horloge située dans le cerveau, à la base de l'hypothalamus, juste au-dessus du chiasma optique. L'horloge est composée de deux noyaux suprachiasmatiques [Figure 3] à l'origine des rythmes circadiens (19). Ces noyaux contiennent à eux deux, près de 20 000 neurones qui présentent une activité électrique oscillant sur une période d'environ 24 heures.

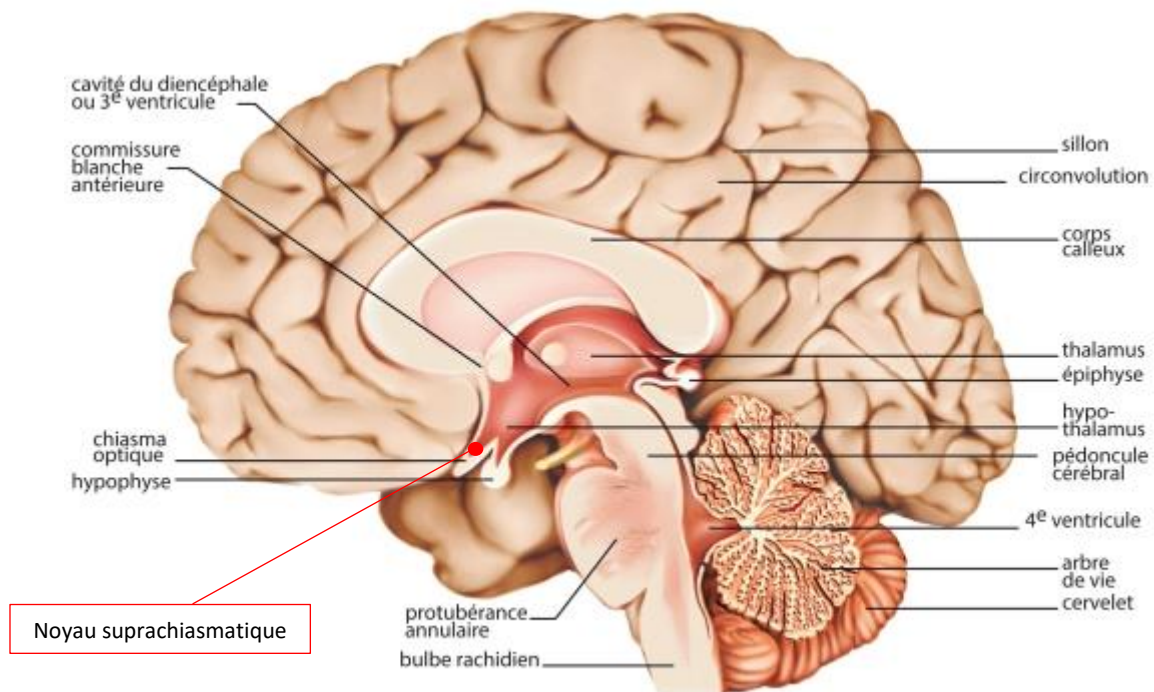


Figure 3 : Localisation de l'horloge interne (20)

Les noyaux suprachiasmatiques possèdent deux parties (21) [Figure 4] :

- Une partie dorso-médiane ou coquille (shell) constituée de neurones à vasopressine (AVP)
- Une partie ventro-latérale ou cœur (core) constituée de neurones à peptide vasoactif intestinal (VIP) et de neurones à peptide libérant la gastrine (GRP).

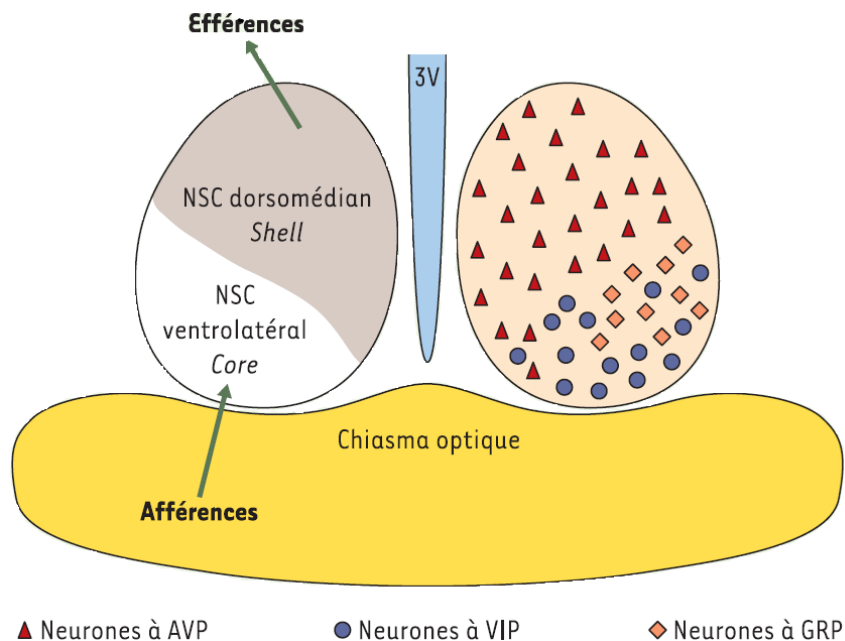


Figure 4 : Représentation schématique des noyaux suprachiasmatiques (21)

Les noyaux suprachiasmatiques possèdent des voies d'entrée (afférences) et de sortie (efférences) (22) [Figure 5].

Le cœur reçoit des informations dites photiques sur l'intensité et la composition de la lumière, via :

- Le tractus rétino-hypothalamique (RHT) provenant des axones des cellules ganglionnaires de la rétine
- Le tractus géniculo-hypothalamique (GHT) qui connecte la rétine à l'hypothalamus via le feuillet intergénéral thalamique.

De plus, il reçoit également des informations non photiques par :

- Les noyaux du Raphé (RN) via le tractus Raphé-hypothalamique avec intervention de la sérotonine
- La glande pinéale où est produite la mélatonine.

La coquille est à l'origine de la plupart des efférences vers les noyaux du Raphé et la glande pinéale.

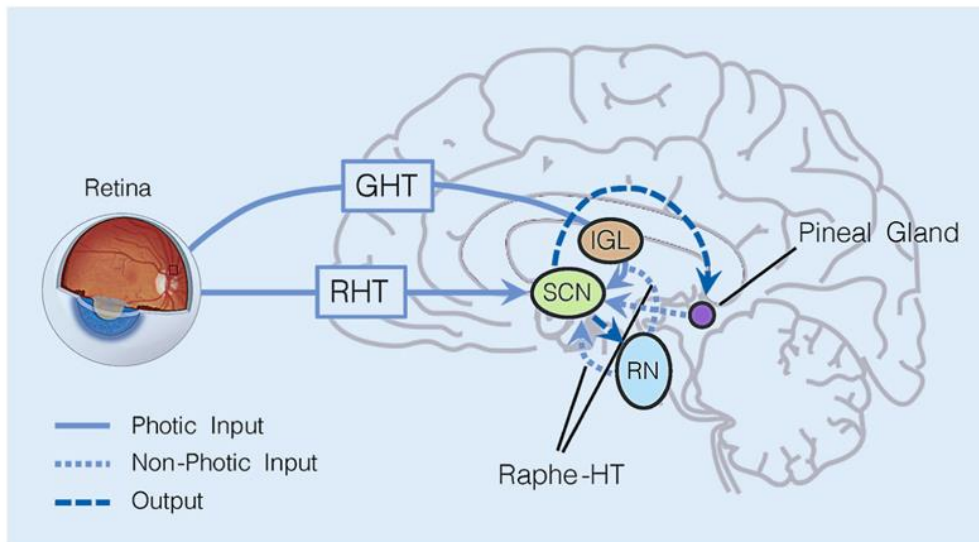


Figure 5 : Voies d'entrée et de sortie des noyaux suprachiasmatiques (22)

### 3.2. Gènes horloges

L'activité électrique des neurones des noyaux suprachiasmatiques est contrôlée par l'expression cyclique de gènes horloges, dont une quinzaine est actuellement connue chez l'homme (16).

Les premiers à l'origine de cette découverte sont les chercheurs américains Konopka et Benzer au début des années 1970 (23). Les deux hommes ont travaillé sur des mutants de la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*), espèce dont le cycle activité-repos se déroule habituellement sur 24 heures avec 12 heures d'activité et 12 heures de repos. Ils ont constaté que la mutation d'un gène situé sur le chromosome X perturbait le comportement normal des drosophiles : soit leur rythme était avancé et avait lieu sur 19 heures, soit il était retardé et avait lieu sur 28 heures, ou alors il était complètement anarchique. D'autres équipes ont poursuivi les recherches et ainsi identifié le premier gène responsable du rythme circadien chez la drosophile, baptisé *Per* (Period). En 1994, un deuxième gène horloge nommé *Tim* (Timeless) a été découvert chez cette même espèce sur le chromosome 2 (24).

D'autres gènes horloges ont par la suite été mis en évidence, chez la souris notamment, grâce à des techniques de screening après mutagenèse chimique (25). Depuis les années 1970 la recherche a beaucoup progressé sur les mécanismes de l'horloge biologique mais tous ne sont pas encore élucidés.

Le cœur du fonctionnement de l'horloge biologique repose sur des mécanismes moléculaires complexes faisant intervenir des éléments activateurs, des éléments répresseurs et des boucles de régulation à l'origine de différents états cellulaires au cours de la journée.

La régulation a lieu à trois niveaux : transcriptionnel, post-transcriptionnel et post-traductionnel via des réactions de phosphorylation-déphosphorylation et la dimérisation de protéines spécifiques par exemple (25,26).

Les gènes horloges humains aujourd'hui identifiés sont (27,28) :

- *Bmal-1* (Brain and muscle ARNT-like 1)
- *Clock* (Circadian locomotor output cycles kaput)
- *Cry 1*, *Cry 2* (Cryptochrome 1, 2)
- *Dec 1*, *Dec 2* (Differentially expressed in chondrocytes 1, 2)
- *NR1D1* ou *Rev-Erb $\alpha$* , *NR1D2* ou *Rev-Erb $\beta$*  (Nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 and 2)
- *Per 1*, *Per 2*, *Per 3* (Period 1, 2, 3)
- *Ror $\alpha$* , *Ror $\beta$* , *Ror $\gamma$*  (Retinoid-related orphan receptor  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )

Chez les mammifères, l'horloge biologique fonctionne grâce à des boucles de régulation interconnectées (26–29)[Figure 6].

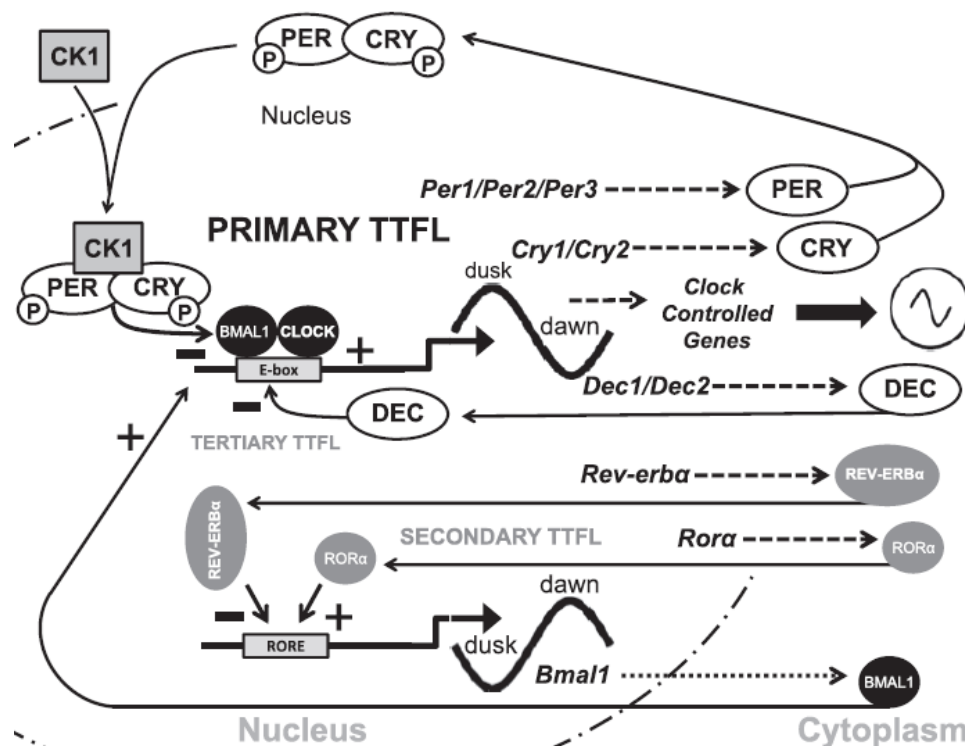


Figure 6 : Schéma simplifié des mécanismes moléculaires de l'horloge biologique (28)



### 3.2.1. Première boucle de régulation

#### ➤ Bras positif de la boucle

Les protéines BMAL1 et CLOCK, respectivement issues des gènes *Bmal1* et *Clock*, sont des facteurs de transcription possédant deux domaines (29) [Figure 7] :

- Un domaine bHLH (basic Helix-Loop-Helix) : leur permettant de se lier à l'ADN.
- Un domaine PAS (Period-Arnt-Sim) : leur permettant de s'associer entre elles afin de former l'hétérodimère BMAL1/CLOCK.

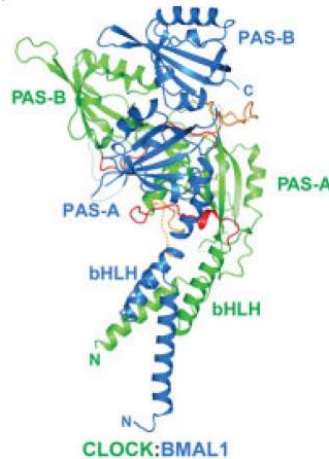


Figure 7 : Structure des protéines CLOCK et BMAL1 (29)

Le matin, le complexe BMAL1/CLOCK est transloqué dans le noyau des cellules de l'horloge où il active la transcription des gènes contrôlés par l'horloge ou gènes CCG (Clock Controlled Genes) possédant une boîte E (E-box) dans leur séquence promotrice, comme c'est le cas des gènes *Cry* et *Per*.

Les ARN messagers produits quittent ensuite le noyau via les pores nucléaires afin de rejoindre le cytoplasme où ils sont traduits en protéines CRY et PER par les ribosomes.

Ces protéines à demi-vie courte existent sous deux formes (26) :

- Inactives déphosphorylées par les protéines phosphatases PP1 et PP5 (Protéine Kinase 1 et 5)
- Actives phosphorylées par les protéines kinases CK1 $\epsilon$ , CK1 $\delta$  et GSK3 $\beta$  (Caséine Kinase 1  $\epsilon$  et  $\delta$  et Glycogène Synthase Kinase-3  $\beta$ ).

Elles ont plusieurs devenir possibles (30) [Figure 8] :

- Soit elles sont rapidement éliminées dans le protéasome :
  - . PER est éliminée par la protéine  $\beta$ -TrCP (Beta-Transducin repeat Containing Protein) (1 sur la figure 8)
  - . CRY est prise en charge par des protéines FBXL (F-Box and Leucine-rich repeat protein) (2 sur la figure 8)

- Soit elles s'associent pour former des hétérodimères CRY/PER (3 sur la figure 8).

L'accumulation de CRY et de PER est atténuée par leur dégradation.

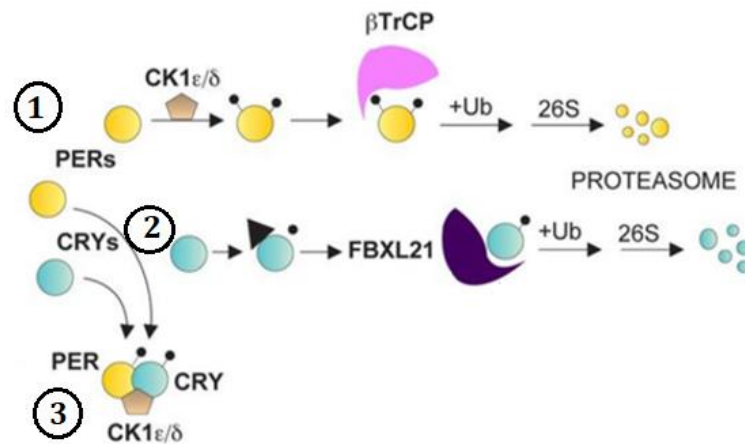


Figure 8 : Devenir des protéines CRY et PER (30)

### ➤ Bras négatif de la boucle

A mesure que la journée avance, l'accumulation des protéines CRY et PER devient supérieure à leur dégradation. Elle est telle que des complexes multiprotéiques CRY/PER stabilisés par la Protéine Kinase 1 se forment et atteignent leur taux maximal au crépuscule. Durant la nuit, ces complexes pénètrent dans le noyau et inhibent l'activité de BMAL1/CLOCK réprimant ainsi leur propre transcription.

Le taux des protéines CRY et PER est minimal le matin. Le complexe BMAL1/CLOCK est de nouveau opérationnel, le cycle recommence.

### 3.2.2. Seconde boucle de régulation

L'hétérodimère BMAL1/CLOCK contrôle également l'expression rythmique d'autres gènes de l'horloge comme les gènes *Rev-Erb* et *Ror*.

Les protéines REV-ERB $\alpha$  et ROR $\alpha$  exercent une action opposée sur l'expression du gène *Bmal1* :

- En se fixant sur les RORE (Retinoid-related Orphan Response Element) de son promoteur, REV-ERB $\alpha$  inhibe sa transcription
- La protéine ROR $\alpha$  active quant à elle sa transcription.

Les taux de la protéine BMAL1 sont élevés à l'aube et faibles au crépuscule. Ils sont en opposition de phase avec ceux de CRY et de PER.

### 3.2.3. Troisième boucle de régulation

Les protéines DEC issues des gènes *Dec 1* et *Dec 2* entrent en compétition avec l'hétérodimère BMAL1/CLOCK pour la liaison à la boîte E. Elles renforcent ainsi l'action du complexe CRY/CK1/PER.

C'est grâce à ces boucles qu'est établie la période de l'horloge biologique.

### 3.3. Synchroniseurs

L'horloge interne est réinitialisée toutes les 24 heures par des signaux périodiques socio-environnementaux appelés synchroniseurs (ou « zeitgebers » en allemand, terme inventé par Jürgen Aschoff dans les années 1960 et signifiant « donneurs de temps » ou « donneurs de top »). Le plus important de ces synchroniseurs est l'alternance lumière-obscurité.

D'autres synchroniseurs, jouent également un rôle dans une moindre mesure, il s'agit du rythme des prises alimentaires, de la température extérieure, ou encore de l'activité physique (19,21).

La réinitialisation permet de synchroniser le rythme de l'individu sur le jour solaire. Chez l'homme, les synchroniseurs prépondérants sont sociaux, c'est le fameux « métro-boulot-dodo » (heures de lever, de travail, de loisirs, de coucher) (3). Sans eux, nous nous décalerions d'environ dix minutes par jour ce qui rendrait la vie en collectivité impossible.

Chez les mammifères, la lumière est captée au niveau de la rétine d'une part grâce aux cônes et aux bâtonnets à l'origine de la vision ; et d'autre part via des cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles ou ipRGC (intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells) non dédiées à la vision [Figure 9]. Ces dernières expriment un photopigment, la mélanopsine, sensible à la lumière bleue. Le signal lumineux stimule les cellules à mélanopsine soit directement, soit par l'intermédiaire des cônes et des bâtonnets avant d'être transmis aux neurones des noyaux suprachiasmatiques via le tractus rétino-hypothalamique (31). Il s'en suit une libération de glutamate entraînant une augmentation de la transcription de *Per* et ainsi la remise à l'heure de la machinerie de l'horloge (27,28,32).

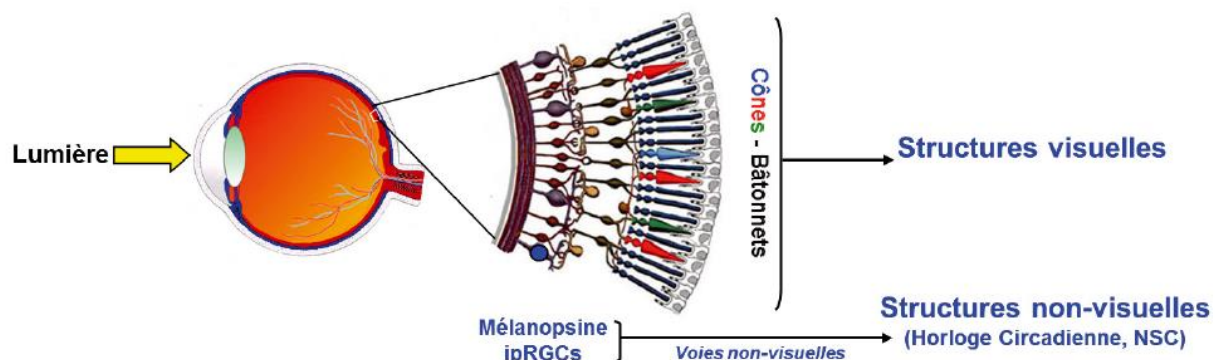


Figure 9 : Représentation schématique des cellules rétiniennes (31)

### 3.4. Horloges périphériques

Les noyaux suprachiasmatiques ne sont pas les seuls acteurs responsables de la rythmicité des fonctions physiologiques. En effet, d'autres zones du cerveau (glande pinéale) et la plupart des tissus périphériques (cœur, foie, poumons, intestins par exemple) expriment les gènes horloge de façon rythmique (21).

L'horloge centrale située dans les noyaux suprachiasmatiques est considérée comme l'horloge maître qui contrôle les horloges périphériques (aussi appelées oscillateurs secondaires) par voies nerveuse ou hormonale [Figure 10] (19).

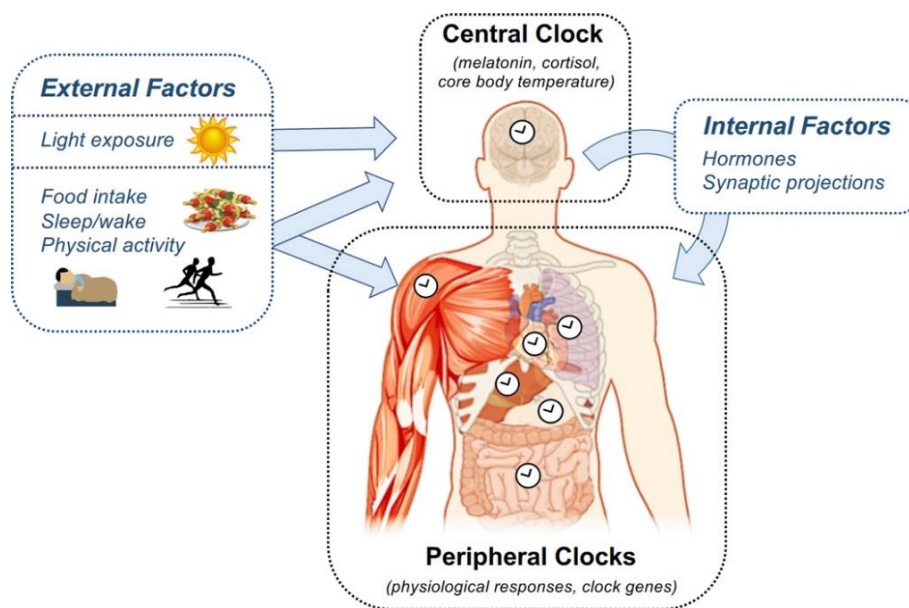


Figure 10 : Fonctionnement simplifié de l'horloge biologique (33)

### 4. Conclusion

Le fonctionnement de l'organisme est sous la dépendance de notre horloge biologique. Nous verrons dans la sous-partie suivante comment la prise d'un médicament peut elle-même être influencée par les rythmes biologiques.

## **Sous-partie 2 : Chronopharmacologie**

### **1. Introduction**

L'administration d'un médicament repose sur la règle des « cinq B ». Le « bon médicament » doit être administré au « bon patient », à la « bonne dose », en utilisant la « bonne voie », et au « bon moment ».

Il est donc légitime que les patients interrogent les professionnels de santé sur le moment de prise de leurs traitements. A l'officine, les deux questions suivantes sont récurrentes :

- « Quand dois-je prendre mes médicaments ? »
- « Dois-je les prendre pendant, avant, ou après les repas ? »

Or, il est rare que ces précisions soient mentionnées sur l'ordonnance ou dans la notice du médicament. Pour certains traitements il n'y a effectivement pas de préférences. En revanche, pour d'autres le moment de prise s'avère important pour que le médicament produise l'effet escompté avec le moins d'effets nocifs possible. Il semble par exemple évident de conseiller la prise d'un corticoïde le matin au petit-déjeuner afin de respecter au mieux le rythme physiologique du cortisol mais aussi en raison de ses effets excitant et ulcérogène, tandis que la prise d'un anti-histaminique est à privilégier le soir en raison de la somnolence qu'il peut induire.

De la chronobiologie ont ainsi découlé des disciplines plus récentes s'intéressant à ces questions telles que la chronothérapie et la chronopharmacologie.

#### **1.1. Historique**

Le pharmacien Julien-Joseph Virey est le premier à émettre l'hypothèse selon laquelle l'effet des médicaments varie en fonction du moment de leur administration.

Dans sa thèse de médecine, il écrit en 1814 : « *Tout médicament n'est pas également indiqué à toute heure [...]. Les hypnotiques, les narcotiques [...], ne seraient pas bien placés dans la matinée, lorsque toutes les facultés tendent au réveil ; mais ces remèdes ont une action plus intense et plus salutaire dans la soirée, parce que les forces de la nature aspirent au sommeil et au repos* » (10).

La chronopharmacologie expérimentale n'est réellement née que bien plus tard, dans les années 1950. Parmi les pionniers de cette discipline il faut notamment citer les allemands Jöres et Menzel, le danois Möllerström ainsi que l'américain Schewing (3).

Ce dernier a par exemple, montré que chez le rat, l'effet du pentobarbital, un barbiturique utilisé en anesthésie, variait selon l'heure. Une même dose procure un endormissement plus long si elle est donnée le soir plutôt que le matin (34).

Cette discipline a aussi été développée par les célèbres chronobiologistes Alain Reinberg et Franz Halberg.

Actuellement, les avancées des techniques de recherche laissent envisager des perspectives prometteuses pour les études de chronopharmacologie.

### 1.2. Définitions et objectifs

Il a été démontré qu'un médicament n'exerce pas la même action et n'a pas non plus la même toxicité selon l'heure de son administration (35). La science qui étudie « l'influence du moment d'administration d'un médicament sur son action » est la chronopharmacologie (36), une branche de la pharmacologie.

La chronothérapie correspond à l'application clinique de la chronopharmacologie, c'est « l'étude des moments préférentiels d'administration des diverses thérapeutiques au cours de la journée » (37). Elle regroupe à la fois les traitements médicamenteux et non médicamenteux.

L'objectif de ces sciences est de choisir le moment le plus opportun pour l'administration d'un médicament, en vue d'améliorer son rapport bénéfice/risque en :

- Maximisant les effets thérapeutiques souhaités
- Minimisant les effets secondaires non désirés.

La chronopharmacologie s'appuie sur trois concepts principaux (38) :

- La **chronopharmacocinétique** (ou chronocinétique) : il s'agit de l'étude des variations périodiques des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament (concentration maximale  $C_{max}$ , temps nécessaire pour atteindre la  $C_{max}$ , taux de liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution, demi-vie d'élimination, aire sous la courbe, biodisponibilité, clairance).
- La **chronoesthésie** : elle correspond à l'étude des variations temporelles de la susceptibilité d'un système cible à un médicament. On entend par système cible un tissu, un organe, une cellule ou un récepteur.
- La **chronoergie** : elle fait référence à l'étude des variations temporelles des effets d'un médicament sur un organisme.

## 2. Chronopharmacocinétique

### 2.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Pour agir, il doit atteindre sa cible à concentration efficace pendant une durée suffisante.

Elle comporte quatre étapes abrégées par l'acronyme « ADME » qui ont lieu parallèlement (39) :

- A pour « Absorption » : elle correspond au passage de la substance active de son site d'administration à la circulation sanguine générale.
- D pour « Distribution » : il s'agit de la répartition du principe actif dans l'ensemble de l'organisme (liquides et tissus).
- M pour « Métabolisme » : il correspond à l'ensemble des réactions chimiques subies par la substance active dans l'organisme, il permet la formation de dérivés appelés métabolites.
- E pour « Elimination » : elle permet la sortie du principe actif et/ou de ses métabolites de l'organisme.

### 2.2. Variations temporelles de la pharmacocinétique

Les étapes ADME dépendent de nombreuses fonctions physiologiques qui suivent un rythme circadien, la pharmacocinétique d'un médicament peut donc fluctuer au cours de la journée.

#### 2.2.1. Absorption

L'absorption concerne toutes les voies d'administration à effet systémique et à effet local à l'exception de la voie intraveineuse.

La voie orale est la plus couramment utilisée. Plusieurs facteurs jouant sur l'absorption des médicaments administrés *per os* suivent un rythme circadien (40,41).

#### Exemple :

Une étude croisée randomisée réalisée sur 16 volontaires sains s'est intéressée à la vitesse d'absorption du lorazépam, un anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines, selon l'heure de son administration. Les participants ont ingéré une dose unique de 3,5 mg le matin à 7 heures et dans la soirée à 19 heures à une semaine d'intervalle. L'étude a révélé que l'absorption de lorazépam est significativement plus rapide lorsque sa prise a lieu le matin par rapport au soir, indépendamment de la prise de nourriture (42).

➤ Motilité gastro-intestinale

Chez l'homme, des variations circadiennes de la motilité gastro-intestinale ont été observées dans tout le tractus digestif (43). La motilité est minimale la nuit et maximale la journée avec un pic entre 6 heures et 10 heures du matin [Figure 11] (44).

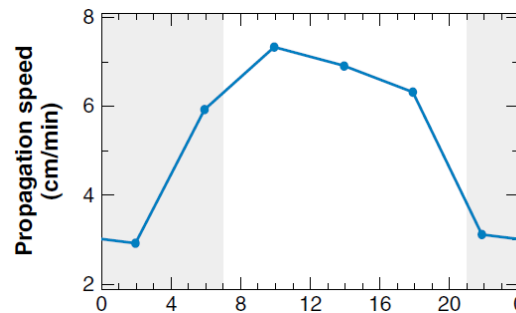


Figure 11 : Evolution circadienne de la motilité gastro-intestinale (44,45)

➤ Vidange gastrique

Tout comme la motilité gastro-intestinale, la vidange gastrique qui correspond au temps que met l'estomac à évacuer son contenu, est plus rapide le matin que le soir et la nuit (46). Motilité gastrique et vidange gastrique, sont deux paramètres qui ont tendance à favoriser la dissolution et donc l'absorption des médicaments.

➤ Débit sanguin

Le débit sanguin du tractus digestif est maximal en journée lors des périodes d'activité (47). Un débit sanguin élevé favorise l'absorption des médicaments.

➤ Acidité gastrique

L'acidité gastrique évolue au cours de la journée, elle est élevée le soir et faible le matin, donc le pH gastrique est plus faible le soir [Figure 12] (48). Or, le pH d'un milieu joue sur la solubilité et l'absorption des médicaments. L'absorption des acides faibles est favorisée en milieu acide, donc dans l'estomac, contrairement à celles des bases faibles, favorisée dans l'intestin (49).

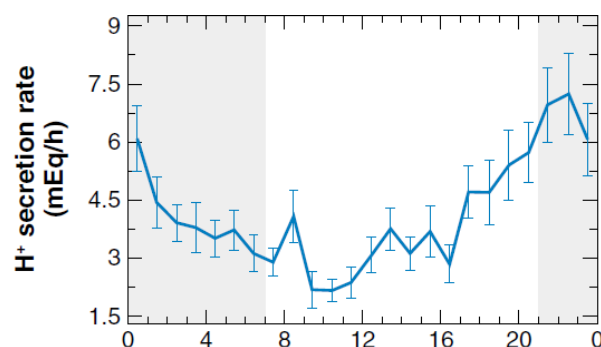


Figure 12 : Evolution circadienne de la sécrétion gastrique (45,48)



### ➤ Protéines de transport

Les protéines MDR1 (MultiDrug Resistance, plus connue sous le nom de P-gp pour glycoprotéine-P), MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein), et BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) appartiennent à la superfamille ABC (ATP Binding Cassette). Ce sont des protéines d'efflux intervenant dans le transport transmembranaire des médicaments des cellules intestinales vers le milieu extracellulaire. Leur expression varie au cours de la journée, ce qui pourrait jouer sur la biodisponibilité orale (41).

Hormis la voie orale, d'autres voies d'administration présentent des variations temporelles d'absorption.

#### Exemple :

Des chercheurs ont mesuré les taux plasmatiques d'un anesthésique local, la lidocaïne, retrouvée dans la spécialité Emla crème®, et utilisée chez les enfants pour éviter la douleur avant une prise de sang. Celle-ci a été appliquée le matin et l'après-midi sur vingt-neuf enfants. Les taux de lidocaïne ont été mesurés une heure après application. Les résultats montrent une différence significative des taux plasmatiques selon l'heure d'application : quand elle a lieu l'après-midi les taux sont plus élevés (50).

### 2.2.2. Distribution

La répartition d'un médicament dans l'organisme a lieu à deux niveaux :

- Dans le plasma via la fixation du principe actif à des protéines plasmatiques non sélectives et éventuellement des protéines de transport spécifiques.
- Dans les tissus via des mécanismes de transport à travers les membranes.

La distribution d'un médicament dépend essentiellement de deux paramètres présentant un rythme circadien, la liaison aux protéines plasmatiques et le débit sanguin.

### ➤ Liaison aux protéines plasmatiques

Un médicament existe sous deux formes au sein de l'organisme :

- Une forme libre non liée aux protéines plasmatiques, pharmacologiquement active.
- Une forme liée aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1-glycoprotéine principalement), pharmacologiquement inactive.

Or, le taux de protéines plasmatiques varie au cours de la journée, avec un pic en albumine le matin chez l'être humain (38,51), et un pic en alpha-1-glycoprotéine vers midi [Figure 13] (45,52).

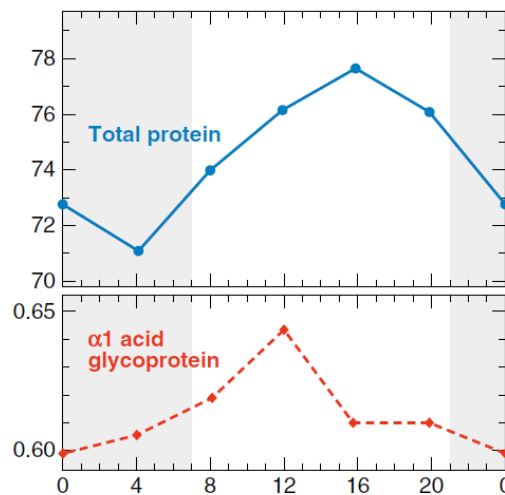


Figure 13 : Evolution circadienne de la quantité totale de protéines plasmatiques et d'alpha-1-glycoprotéine (45,52)

#### Exemple :

Des chercheurs ont étudié chez le rat la liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques à différentes heures.

Les résultats montrent que la fixation aux protéines plasmatiques est de 90% quand le médicament est administré la nuit, alors que celle-ci chute à 72% quand il est administré le matin (53). Ce résultat s'explique par la variation circadienne du taux de protéines plasmatiques qui est plus fort la journée que la nuit (51).

Si des conséquences cliniques étaient démontrées, seuls les principes actifs ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques (supérieure à 80%) et un faible volume de distribution seraient concernés (40).

#### ➤ Débit sanguin

Comme vu précédemment, le débit sanguin est plus important en journée, ce qui facilite la distribution du principe actif dans l'organisme.

#### ➤ Perméabilité membranaire

Une variation circadienne du passage des principes actifs à travers la membrane des globules rouges a été démontrée pour certaines molécules comme la lidocaïne par exemple (54).

### 2.2.3. Métabolisme

L'objectif du métabolisme est de modifier le principe actif pour favoriser son élimination de l'organisme. Il conduit à la formation de métabolites pouvant être actifs, inactifs, ou encore toxiques. Il se déroule principalement dans le foie, mais peut aussi avoir lieu dans le rein, le poumon ou l'intestin.

Le principe actif subit des modifications via une succession de réactions enzymatiques (39) :

- Durant la phase I, ont lieu des réactions de fonctionnalisation essentiellement catalysées par des monooxygénases du cytochrome P450. Elles permettent la formation de composés hydrosolubles.
- Au cours de la phase II ont lieu des réactions de conjugaison, catalysées par des transférases. Elles permettent de greffer des groupes polaires (acide glucuronique, glutathion, sulfate, acétyl) sur la molécule exogène afin de faciliter son élimination.

L'activité des enzymes hépatiques et le débit sanguin sont deux paramètres jouant sur le métabolisme hépatique qui suivent un rythme circadien (40).

#### ➤ Activité des enzymes hépatiques

Les variations circadiennes de l'activité enzymatique ont été observées chez les animaux dans plusieurs organes dont le foie. Les réactions de conjugaison, d'hydrolyse et d'oxydation suivent un rythme circadien (40). La majorité de ces réactions sont diurnes, excepté les réactions de conjugaison au sulfate et au glutathion qui ont plutôt lieu la nuit (47).

#### Exemple :

L'hexobarbital est un anesthésique dégradé par une enzyme hépatique, l'hexobarbital-oxydase. En 1969, Nair et Casper ont montré que son activité varie au cours de la journée chez le rat, ce qui modifie l'effet du médicament.

La durée de l'anesthésie est plus longue à 14 heures, quand l'activité de l'enzyme est minimale, et à l'inverse, plus courte quand l'activité enzymatique est maximale aux alentours de 22 heures (55).

#### ➤ Débit sanguin

Pour les principes actifs à coefficient d'extraction élevé, le métabolisme hépatique dépend principalement du débit sanguin (25). Les chercheurs Lemmer et Nold ont étudié les variations du débit sanguin hépatique en injectant du vert d'indocyanine par voie intraveineuse à 10 volontaires sains à 2, 8, 14 et 20 heures. Ils ont conclu que ce débit varie au cours de la journée avec un pic tôt le matin [Figure 14]. Cela induit des changements dans la perfusion du foie, et donc des variations de clairance hépatique (56).

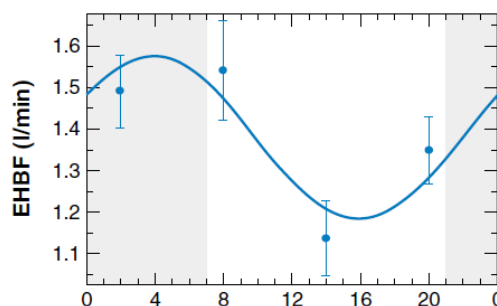


Figure 14 : Estimation du débit sanguin hépatique en fonction de l'heure (45,56)

#### 2.2.4. Elimination

Les principes actifs sont principalement éliminés par voie rénale via les urines ou par voie digestive via la bile et les selles.

##### 2.2.4.1. Elimination rénale

La majorité des principes actifs sont éliminés par voie rénale, grâce aux mécanismes de filtration glomérulaire, de réabsorption tubulaire et de sécrétion tubulaire. Plusieurs paramètres jouant sur l'élimination rénale varient sur 24 heures (35,40).

##### ➤ Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire est plus rapide en milieu de journée et plus lent la nuit [Figure 15] (57). Cette rythmicité persiste même en cas d'alitement, elle ne peut donc pas seulement s'expliquer par l'activité physique. Elle est due aux variations circadiennes hémodynamiques (pression artérielle et débit sanguin) et hormonales (système rénine-angiotensine) (58).

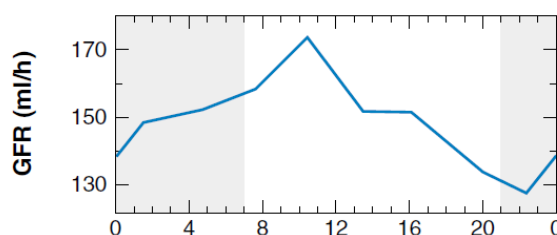


Figure 15 : Evolution circadienne du débit de filtration glomérulaire (45,57)

##### ➤ pH urinaire

L'élimination rénale dépend de la ionisation du principe actif qui varie selon le pH urinaire (40). Le pH urinaire est plus alcalin le matin et plus acide la nuit (59), cela favorise l'élimination des acides faibles en début de journée et des bases faibles la nuit. Alain Reinberg et son équipe ont par exemple travaillé sur le salicylate de sodium et ont montré que son élimination était plus rapide lorsqu'il était ingéré le soir (60).

#### 2.2.4.2. Elimination digestive

Certains médicaments sont éliminés par voie digestive via la bile et les selles (la rifampicine par exemple).

L'excrétion des acides biliaries, qui entrent dans la composition de la bile, est plus importante en milieu de journée [Figure 16] (58,61).

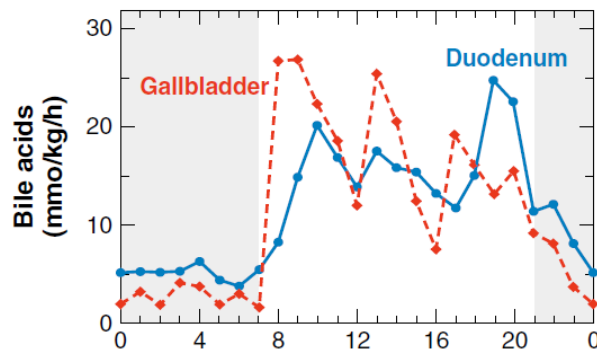


Figure 16 : Variations circadiennes des taux d'acides biliaries dans la vésicule biliaire et le duodénum (45)

#### 2.2.5. Conclusion

De nombreux paramètres intervenant dans la pharmacocinétique des principes actifs possèdent un rythme circadien. Ceux-ci pourraient modifier leur concentration et donc leurs effets. Cependant, il faut garder à l'esprit que beaucoup d'autres paramètres jouent aussi comme la voie d'administration et la galénique du médicament, les propriétés physico-chimiques du principe actif, l'individu (sexe, âge, génétique, pathologies éventuelles) et son style de vie (activité/sédentarité, régime et rythme alimentaire, prise de médicaments ou de toxiques) (49).

### 3. Chronoesthésie

#### 3.1. Définition

La pharmacocinétique n'explique pas à elle seule l'efficacité et la toxicité d'un médicament. En effet, pour exercer son action, le médicament doit aussi pouvoir interagir avec sa cible et plus largement avec son « système cible » (3). Ce dernier peut être présent à différents niveaux d'organisation (38) :

- Tissulaire : estomac, peau ou arbre bronchique par exemple
- Moléculaire : récepteur, membrane, ou système enzymatique par exemple.

La pharmacodynamie, qui étudie le mode d'action du médicament, peut aussi fluctuer au cours de la journée (62). La chronoesthésie (ou chronopharmacodynamie) s'intéresse aux variations temporelles de la pharmacodynamie. Ces variations peuvent concerner la fixation des principes actifs à leurs cibles moléculaires (récepteurs, enzymes, canaux ioniques, etc.) ou bien les phénomènes de transduction qui en découlent (35).

#### 3.2. Chronoesthésie clinique

Des études de chronoesthésie réalisées sur différents tissus comme la peau ou l'arbre bronchique ont permis de démontrer que ceux-ci possédaient un rythme circadien.

##### 3.2.1. Exemple de la peau

Une étude a par exemple montré que la peau est plus sensible aux injections intradermiques d'histamine la nuit que le jour. Une dose identique d'histamine a été administrée à des volontaires sains à différentes heures. Les chercheurs ont évalué l'intensité de la réaction allergique en mesurant la surface de l'œdème et de la rougeur provoquée par l'histamine. Quand on compare la réaction allergique induite par les injections, celle de 23 heures est 60% plus importante que celle réalisée à 11 heures du matin (63).

##### 3.2.2. Exemple de l'arbre bronchique

La réactivité bronchique peut être mesurée grâce à des tests de provocation à l'acétylcholine. Ces tests consistent à déterminer la quantité d'acétylcholine nécessaire pour réduire le calibre bronchique de 15 à 20%. Des volontaires sains ont inhalé cette substance à plusieurs moments de la journée.

A 23 heures une faible quantité d'acétylcholine suffit à réduire le calibre des bronches tandis qu'à 15 heures il en faut 80% de plus pour obtenir le même résultat. Cette étude a permis de démontrer que la sensibilité bronchique à l'acétylcholine est beaucoup plus importante la nuit que dans l'après-midi (3).

### 3.3. Chronoesthésie expérimentale

La chronoesthésie distingue deux catégories de principes actifs (64) :

- Ceux à mode d'action spécifique : ils ont une forte affinité pour leurs cibles moléculaires (c'est le cas de la majorité des principes actifs).
- Ceux à mode d'action non spécifique : ils n'ont pas d'affinité particulière pour une cible et agissent grâce à leurs propriétés physico-chimiques (anesthésiques locaux par exemple).

Pour la première catégorie, les études de pharmacodynamie cherchent à déterminer deux paramètres principaux : le nombre de sites de liaison spécifique (quantifié par la capacité maximale de liaison  $B_{max}$ ) et l'affinité du ligand pour son site de liaison (déterminée par la constante de dissociation à l'équilibre  $K_d$ ). Les travaux de chronopharmacodynamie réalisés à partir des années 1980 ont montré que le nombre de récepteurs pour certains neurotransmetteurs (adrénaline, acétylcholine, dopamine, sérotonine) ou pour certaines molécules (opiacés, benzodiazépines, antidépresseurs) varie selon le moment de la journée chez le rat (65–67). Ces recherches ont montré que c'est surtout le nombre de sites de liaison qui évolue et non la capacité de liaison de la substance sur ses sites (38).

Par ailleurs, d'autres études (68) ont démontré que les seconds messagers dont le rôle est de transmettre et d'exprimer le signal à l'intérieur de la cellule, ont aussi un rythme circadien (comme l'AMP cyclique par exemple).

En ce qui concerne les médicaments sans cible moléculaire caractérisée, l'hypothèse est que les propriétés des membranes cellulaires peuvent varier au cours de la journée (viscosité, perméabilité, ouverture de canaux) (3).

### 4. Chronoergie

Les concepts de chronopharmacocinétique et de chronoesthésie sont complémentaires, il en résulte le concept de chronoergie qui s'intéresse aux variations des effets d'un médicament sur un organisme en fonction de son moment d'administration.

La chronoergie englobe deux notions (3) :

- La **chronotoxicité** : elle étudie les variations circadiennes des effets non désirés d'un traitement.
- La **chronoefficacité** : c'est à l'inverse l'étude des variations circadiennes des effets recherchés d'un médicament.

#### 4.1. Chronotoxicologie

La chronotoxicologie consiste en « l'étude de la toxicité de certaines substances suivant les heures d'absorption » (69). Halberg et son équipe ont montré dès les années 1960 que la susceptibilité d'un organisme à une substance toxique varie en fonction de son heure d'administration. Dans le cas des médicaments, les études de toxicologie portent à la fois sur leur toxicité aiguë, subaiguë et chronique, ainsi que sur leur pouvoir tératogène (64). L'objectif est de déterminer pour chaque substance le moment où sa toxicité est la plus faible possible, c'est-à-dire lorsque sa tolérance est la meilleure.

#### 4.2. Chronoefficacité

Tout comme la toxicité, l'efficacité d'un médicament peut fluctuer au cours de la journée. L'heure à laquelle le médicament est le plus efficace peut coïncider avec celle où sa tolérance est la meilleure, mais ce n'est pas toujours le cas. Il faut alors prendre en compte le rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire que l'heure optimale de la prise médicamenteuse doit être celle de sa meilleure efficacité et/ou de sa meilleure tolérance (3).

### 5. Conclusion

La chronobiologie et la chronopharmacologie ouvrent la voie à la chronothérapie, d'ores et déjà utilisée dans plusieurs domaines tels que la cardiologie dans le traitement de l'hypertension artérielle par exemple (70) ; la pneumologie dans la prise en charge de l'asthme notamment (71) ; ou encore la cancérologie avec le développement de la chrono-chimiothérapie (72).

Dans la suite de cette thèse nous prendrons l'exemple du sommeil en s'appuyant sur ces concepts. Nous nous intéresserons dans un premier temps à son organisation temporelle avant d'aborder des éléments de chronopathologie puis de chronothérapie.



## **Partie 2 : Chronobiologie du sommeil**

### **1. Introduction générale sur le sommeil**

Chacun d'entre nous a déjà fait l'expérience d'une mauvaise nuit pour comprendre à quel point un bon sommeil est primordial. En effet, dormir est un besoin physiologique vital, indispensable à notre survie et à notre bien-être.

#### **1.1. Définition du sommeil**

D'après le dictionnaire Larousse, le sommeil est un « état physiologique périodique de l'organisme (notamment du système nerveux) pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie » (73).

Le sommeil a longtemps été considéré comme un état purement passif en raison de l'apparente immobilité du corps. Dans les années 1930, on a découvert qu'il s'agissait en réalité d'un processus dynamique grâce à l'utilisation de l'électro-encéphalogramme qui a permis de mesurer une activité cérébrale nocturne. Le chercheur américain Alfred Lee Loomis fut alors le premier à établir que le sommeil était constitué de stades (il définit 5 stades qu'il classe de A à E) se répétant chaque nuit chez tous les individus (74).

#### **1.2. Rôles du sommeil**

Dormir est capital à tous les âges et ce dès les premiers instants de la vie. Chez le nouveau-né par exemple, le besoin de sommeil est considérable puisqu'il peut aller jusqu'à 20 heures par jour. Le sommeil permet la maturation du système nerveux et la croissance des enfants grâce à la sécrétion de somatotropine (ou hormone de croissance) la nuit. Il est également fondamental chez les adolescents, chez qui un sommeil insuffisant est corrélé à un plus petit volume de substance grise (75).

L'un de ses rôles les plus flagrants est de permettre aux individus de récupérer, tant sur le plan physique que sur le plan mental. Une nuit de sommeil permet l'évacuation des tensions musculaires et psychiques accumulées pendant la journée. Le sommeil est propice à la réparation cellulaire (76) et participe à la gestion des émotions (77).

Par ailleurs, on sait que le sommeil joue un rôle dans les mécanismes de concentration, d'apprentissage, de consolidation de la mémoire, et d'orientation (78). Il est par exemple souvent conseillé aux enfants de relire leur leçon juste avant d'aller se coucher. L'imagerie fonctionnelle cérébrale démontre que cela présente un intérêt. En effet, les aires cérébrales activées au cours d'un apprentissage sont réactivées la nuit qui suit (79).

Des travaux ont aussi montré l'importance du sommeil dans la régulation du métabolisme (80) et de la réponse immunitaire (81).

### 1.3. Conséquences d'un mauvais sommeil

La fatigue est susceptible d'entraîner de l'irritabilité, une moindre résistance au stress, des symptômes dépressifs, une prise de poids, de l'hypertension artérielle ou encore des infections (78). Manquer de sommeil augmente par exemple le risque de développer un diabète de type 2 (82) ou d'attraper un rhume (83).

Des expériences de privation de sommeil menées chez l'homme montrent que les fonctions les plus affectées sont les fonctions intellectuelles et non physiques (79). Le manque prolongé de sommeil a principalement un impact négatif sur les capacités de vigilance, d'attention et de mémoire. La privation augmente la somnolence diurne et entraîne un besoin croissant et impératif de dormir.

Un sommeil de qualité va donc de pair avec une bonne santé, au même titre qu'une alimentation équilibrée ou que la pratique régulière d'une activité physique.

## 2. Physiologie du sommeil

### 2.1. Veille et sommeil

#### 2.1.1. Etats de vigilance

En observant le comportement d'un individu et l'activité électrique de son cerveau trois niveaux de vigilance au cours de 24 heures ont été décrits (84) : l'éveil ou l'état de veille, le sommeil lent, et le sommeil paradoxal.

Chez la majorité d'entre nous, l'état de veille a lieu la journée et les états de sommeil ont lieu la nuit. Toutefois, des états de sommeil peuvent avoir lieu la journée et la réciproque est également vraie.

L'état de veille représente les deux tiers d'une vie humaine. Le sujet a conscience de ce qu'il se passe autour de lui, son cerveau est en alerte, il peut activement interagir avec le monde extérieur. Le tiers restant de l'existence est consacré au sommeil. Au cours de cet état la personne est comme coupée de son environnement. La vigilance et le tonus musculaire diminuent mais la perception sensitive est partiellement conservée (78). Deux types de sommeil existent, tout d'abord le sommeil lent ou sommeil sans mouvements oculaires rapides (de l'anglais non-REM sleep pour non-Rapid Eye Movement) ainsi que le sommeil paradoxal aussi appelé sommeil avec mouvements oculaires rapides (REM sleep).

### 2.1.2. Enregistrements

La caractérisation des états de vigilance se fait grâce à l'utilisation conjuguée de trois examens médicaux : l'électroencéphalographie, l'électro-oculographie et l'électromyographie. Les enregistrements obtenus sont transcrits sous forme de tracés, il s'agit respectivement de l'électro-encéphalogramme (EEG), de l'électro-oculogramme (EOG) et de l'électro-myogramme (EMG).

L'électro-encéphalographie permet la mesure de l'activité électrique des neurones du cerveau. C'est un examen indolore utilisé dans le diagnostic et le suivi des troubles neurologiques. L'enregistrement s'effectue à l'aide d'électrodes positionnées sur le scalp et reliées à un appareil de mesure. Le résultat donne l'EEG sur lequel on distingue plusieurs types d'ondes cérébrales d'après leur forme, leur fréquence et leur amplitude. Ces dernières aident à caractériser les états de veille et de sommeil (85).

L'électro-oculographie est un examen destiné à enregistrer l'activité électrique des yeux lors des mouvements oculaires. La technique est semblable à l'électro-encéphalographie, des capteurs placés à côté des yeux et reliés à un ordinateur permettent l'enregistrement.

Enfin, l'électromyographie est un examen qui consiste à enregistrer les activités électriques nerveuse et musculaire. Pour l'étude des états de vigilance, c'est l'activité des muscles de la mâchoire qui est enregistrée via des électrodes placées sur le menton.

#### ➤ Veille

Cet état comporte des phases d'**éveil actif** pendant lesquelles les yeux sont ouverts, la gestuelle est rapide, le temps de réaction est court, et l'envie de communiquer est importante. Sur l'EEG les ondes sont rapides et peu amples [Figure 17].

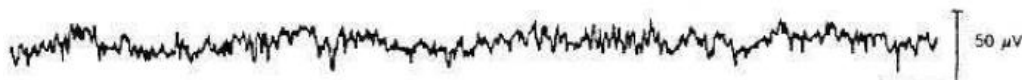


Figure 17 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant la veille active (79)

#### Caractéristiques de la veille active :

- EEG : observation d'ondes bêta (> 16 Hz)
- EOG : présence de mouvements oculaires
- EMG : tonus musculaire élevé.

Il existe à l'inverse des phases d'**éveil passif** (on parle aussi de veille ou d'éveil calme) où les yeux sont fermés, les mouvements sont plus lents et l'esprit est moins vif. Les ondes cérébrales sont plus lentes et un peu plus amples [Figure 18].



Figure 18 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant la veille passive (79)

#### Caractéristiques de la veille calme :

- EEG : observation d'ondes alpha (8 à 12 Hz)
- EOG : absence de mouvements oculaires
- EMG : tonus musculaire présent.

#### ➤ Sommeil

Le **sommeil lent** est divisé en plusieurs stades d'intensité progressive allant de l'endormissement jusqu'au sommeil profond. Il est caractérisé par des ondes lentes et amples sur l'EEG.

Le **sommeil paradoxal** a été découvert par le médecin français Michel Juvet en 1959, c'est la période de la nuit la plus propice aux rêves. L'activité électrique cérébrale est proche de celle observée lors de l'éveil.

### 2.2. Structure du sommeil

#### 2.2.1. Nomenclature

Deux classifications peuvent être retrouvées dans la littérature. La première, celle de Rechtschaffen et Kales (R&K) date de 1968 et compte cinq stades de sommeil. Le sommeil lent y est découpé en quatre phases (NREM1 à NREM4) et le sommeil paradoxal correspond à la cinquième phase. La seconde a été publiée par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) en 2007. Celle-ci ne distingue plus que quatre stades de sommeil, les stades NREM3 et NREM4 ayant été regroupés en un seul stade N3, N étant l'abréviation de « NREM » [Tableau I].

Classification		R&K	AASM
Sommeil lent	Léger	NREM1	N1
		NREM2	N2
	Profond	NREM3	N3
		NREM4	
Sommeil paradoxal		REM	R

Tableau I : Classifications des états de sommeil

### 2.2.2. Sommeil lent

D'après la classification la plus récente, le sommeil lent est constitué de trois stades (86) :

- Le stade N1 qui correspond à l'endormissement
- Le stade N2 ou sommeil lent léger
- Le stade N3 ou sommeil lent profond.

Le **stade N1** est une phase transitoire de quelques minutes entre l'état de veille et de sommeil, le sujet somnole. Le corps se relâche mais le tonus musculaire persiste, les mouvements oculaires sont lents. Certaines personnes voient alors en double ou décrivent une impression de tomber dans le vide. Le sujet est sensible aux stimuli environnementaux et n'a pas l'impression de dormir.

#### Caractéristiques du stade 1 :

- EEG : observation d'ondes thêta de faible amplitude et d'ondes alpha [Figure 19]
- EOG : mouvements oculaires lents
- EMG : tonus musculaire présent.

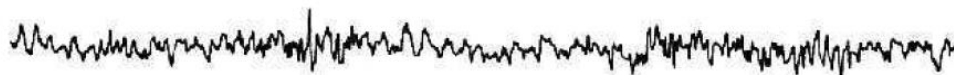


Figure 19 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 1 (79)

Il est suivi d'une phase de **sommeil lent léger N2**, durant laquelle les stimuli lumineux ou sonores peuvent facilement réveiller le dormeur. Le tonus musculaire diminue tout comme la fréquence respiratoire, le rythme cardiaque et la température corporelle.

#### Caractéristiques du stade 2 :

- EEG : ondes thêta, fuseaux rapides (ou « spindles ») et complexes K [Figure 20]
- EOG : pas de mouvements oculaires
- EMG : tonus musculaire présent.

Les fuseaux rapides observés sur l'EEG bloquent les messages envoyés au cortex afin de préserver le sommeil. Les complexes K sont des ondes lentes de grande amplitude qui traduisent une interruption du sommeil en réponse à des stimuli environnementaux.

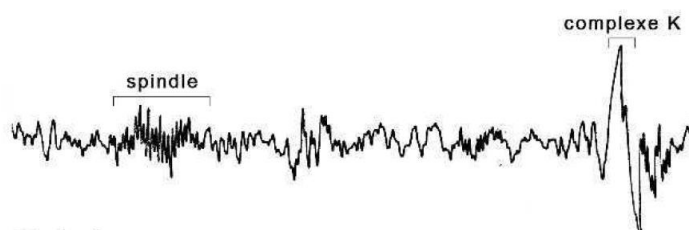


Figure 20 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 2 (79)

Enfin, arrive la phase de **sommeil lent profond N3** pendant laquelle il est difficile de réveiller le sujet endormi.

#### Caractéristiques du stade 3 :

- EEG : observation d'ondes delta de grande amplitude [Figure 21]
- EOG : pas de mouvements oculaires
- EMG : tonus musculaire présent mais amoindri.



Figure 21 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le stade 3 (79)

#### 2.2.3. Sommeil paradoxal

Ce sommeil est qualifié de « paradoxal » car malgré des signes de sommeil très profond avec notamment une atonie musculaire, l'activité cérébrale est intense. Il est aussi appelé sommeil REM car sous les paupières closes, on observe une importante mobilité des yeux.

#### Caractéristiques du sommeil paradoxal :

- EEG : ondes thêta dont certaines en « dents de scie » et ondes alpha [Figure 22]
- EOG : mouvements oculaires rapides
- EMG : tonus musculaire aboli.



Figure 22 : Tracé électroencéphalographique obtenu pendant le sommeil paradoxal (79)

### 2.3. Architecture du sommeil

#### 2.3.1. Organisation en cycles

Une nuit de sommeil correspond à la succession de plusieurs cycles comprenant à la fois du sommeil lent et du sommeil paradoxal. Chez l'adulte, une nuit comporte trois à cinq cycles d'une durée moyenne de 90 minutes [Figure 23].

Chacun de ces cycles débute par du sommeil lent et se termine par du sommeil paradoxal. Après une période d'éveil calme le sujet entre d'abord dans le stade N1 du sommeil lent léger dans lequel il va généralement s'endormir. Il passe ensuite dans le stade N2 et y reste pendant

une vingtaine de minutes avant d'arriver au stade N3. Le premier épisode de sommeil paradoxal est très bref et survient au bout de 90 minutes environ.

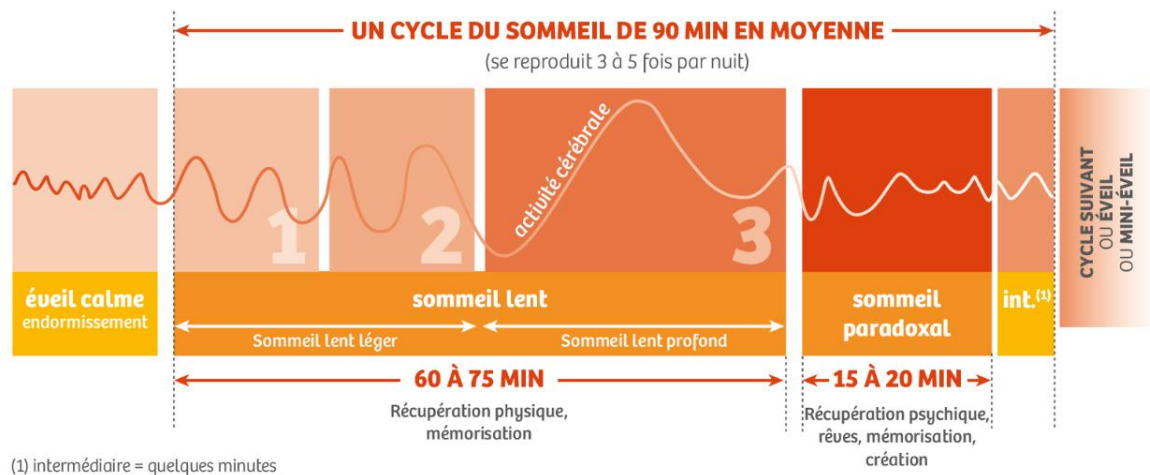


Figure 23 : Représentation schématique d'un cycle de sommeil (87)

Le sommeil lent (stades N1 à N3) est majoritaire puisqu'il représente 75% du temps de sommeil total tandis que le sommeil paradoxal ne compte que pour 25% du temps de sommeil total [Figure 24].

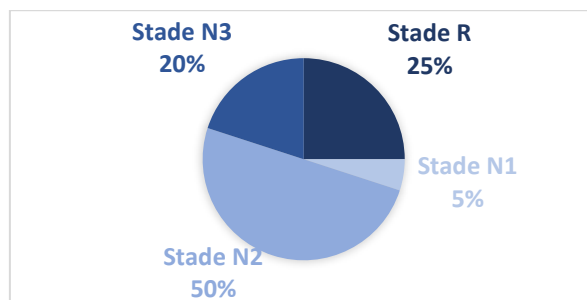


Figure 24 : Part des stades de sommeil par rapport au temps de sommeil total (79)

A la fin d'un cycle, le sommeil est souvent interrompu par des micro-éveils de quelques minutes, dont la plupart des personnes ne se souviennent pas.

### 2.3.2. Composition des cycles

La structure des cycles de sommeil n'est pas constante au cours d'une nuit chez un même individu. En effet, la quantité de sommeil lent et de sommeil profond évolue. Les premiers cycles comportent davantage de sommeil lent profond tandis qu'en fin de nuit le sommeil lent léger et le sommeil paradoxal sont prédominants.

L'architecture du sommeil est visualisable sur un graphique appelé hypnogramme [Figure 25].

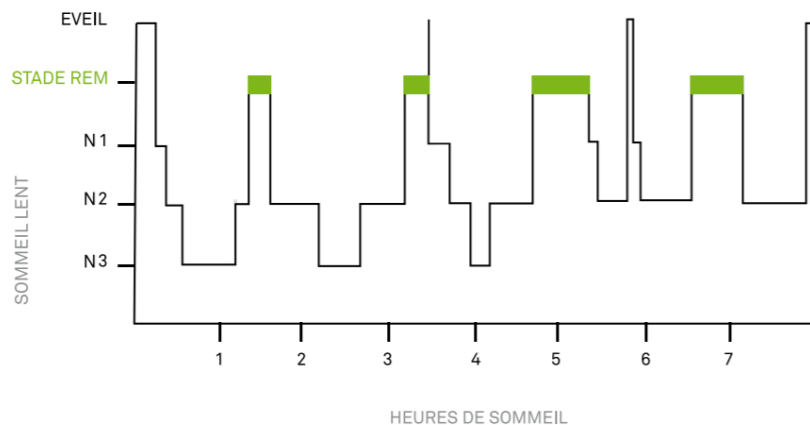


Figure 25 : Hypnogramme normal d'un adulte (88)

Chez un même sujet, l'architecture du sommeil, c'est-à-dire l'enchaînement des différents cycles, se reproduit quasiment à l'identique toutes les nuits. En revanche, cette architecture varie d'un individu à l'autre.

### 2.3.3. Evolution du sommeil selon l'âge

L'architecture du sommeil telle que décrite chez l'adulte n'est ni innée ni figée. En effet, la durée et l'organisation du sommeil évoluent toute la vie et la petite enfance constitue une étape cruciale dans sa construction.

#### ➤ Du fœtus à l'enfant (89,90)

Le fœtus passe la majeure partie de son temps à dormir, sans lien avec le sommeil de sa mère. Vers la 24<sup>ème</sup> semaine, son horloge biologique est prête à fonctionner, il possède donc son propre rythme circadien avec des périodes d'immobilité et d'agitation.

Comme chez l'adulte, on distingue chez le bébé différents types de sommeil. Il s'agit du sommeil calme et du sommeil agité, respectivement considérés comme les précurseurs du sommeil lent et du sommeil paradoxal. Durant la phase de sommeil calme, le bébé est immobile et inexpressif, il a les yeux fermés et sa respiration est régulière. A l'inverse, lors du sommeil agité, son corps et ses yeux peuvent bouger, son visage est expressif et sa respiration irrégulière. Enfin, il existe un troisième type de sommeil, qui n'entre dans aucune des deux catégories précédentes, le sommeil indéterminé.

Le sommeil agité est prépondérant chez le tout petit. Sa proportion diminue avec l'âge au bénéfice du sommeil calme. Le sommeil indéterminé présente à la fois des caractéristiques des deux autres types de sommeil, il est minoritaire et disparaît vers l'âge de 1 an [Tableau II].



	Sommeil calme (lent)	Sommeil agité (paradoxal)	Sommeil indéterminé
<b>Naissance</b>	30%	50%	20%
<b>3 mois</b>	60%	30%	10%
<b>6 mois</b>	70%	25%	5%
<b>1 an</b>	70%	30%	/

Tableau II : Proportion des types de sommeil selon l'âge

Le nouveau-né a un besoin de sommeil conséquent, en effet, il consacre 16 à 17 heures par jour à cette activité. Ce temps de sommeil n'est pas effectué consécutivement, il suit un rythme ultradien, c'est-à-dire qu'il est morcelé en périodes de 3 à 4 heures sans distinction entre le jour et la nuit. Chaque période comporte plusieurs cycles ponctués par de courts éveils. Ces cycles débutent par du sommeil agité (contrairement à l'adulte) et ont une durée moyenne de 50 à 60 minutes.

Au fil des semaines, l'horloge biologique du bébé se synchronise grâce à l'alternance jour/nuit, au rythme des prises alimentaires, aux interactions sociales, etc. Le temps de sommeil nocturne augmente progressivement jusqu'à devenir majoritaire. En moyenne, un bébé fait ses nuits vers l'âge de 4 mois. Malgré sa diminution, le sommeil de jour persiste et s'organise en trois siestes d'une durée de 2 à 3 heures : une le matin, une en début d'après-midi et une en fin d'après-midi [Figure 26].

Le sommeil agité évolue et se stabilise avant de disparaître au profit du sommeil paradoxal. Le sommeil calme se transforme également, avec apparition progressive des stades de sommeil lent retrouvés chez l'adulte. Le bébé s'endort en sommeil lent vers l'âge de 6 mois.

En grandissant, la durée totale du sommeil diminue tandis que la durée des cycles s'allonge. A 1 an, un bébé dort environ 13 à 14 heures dont 11 heures la nuit, avec des cycles de 70 minutes environ. Le sommeil de jour est réparti en deux siestes de 1 à 2 heures, une le matin et une en début d'après-midi [Figure 26].

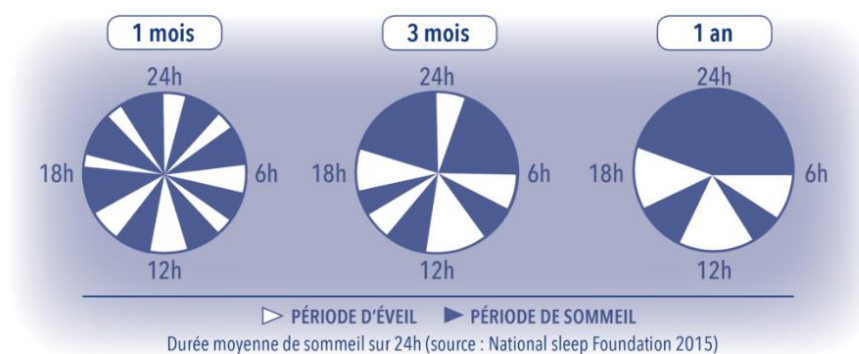


Figure 26 : Exemple de la répartition des périodes de sommeil et d'éveil chez le bébé (89)

Durant l'enfance, la maturation du sommeil se poursuit et les parents ont un véritable rôle à jouer dans l'éducation au sommeil. L'élaboration d'un rythme de sommeil stable dépend par exemple de la régularité des heures de coucher et de lever, des heures de siestes et de repas, des temps de jeu, etc.

A 2 ans le sommeil de l'enfant ressemble déjà beaucoup à celui de l'adulte. Les éveils nocturnes sont moins fréquents et le temps de sommeil total continue sa décroissance. Un enfant de 3 ans dort 12 à 13 heures en moyenne.

Au fil du temps, le sommeil diurne diminue encore, les siestes sont moins nombreuses et moins longues. La sieste matinale disparaît vers 18 mois. La sieste de début d'après-midi peut cependant persister jusqu'à 6 ans. Vers 4-5 ans les cycles de sommeil durent 90 minutes (comme chez l'adulte). A 6 ans un enfant dort environ 11 heures, 9 à 10 heures à 12 ans.

➤ Sommeil de l'adolescent (91)

Même si le temps de sommeil décroît chez les adolescents, ces derniers nécessitent davantage de sommeil qu'un adulte (9 heures contre 8 heures chez l'adulte en moyenne). Par rapport à l'enfant, la durée du sommeil paradoxal est constante. En revanche le sommeil lent profond, indispensable à la récupération physique, diminue en proportion et en intensité.

La nuit d'un adolescent est composée de 5 à 6 cycles de 90 minutes qui s'achèvent par de brefs éveils souvent inconscients. Le rythme est souvent décalé avec une tendance physiologique à se coucher tard et à se lever tard. En semaine, ce décalage n'est pas compatible avec les horaires imposés par l'école ce qui entraîne souvent une somnolence diurne et une dette de sommeil compensée le week-end et pendant les vacances.

➤ Sommeil de l'adulte

*L'organisation du sommeil de l'adulte est détaillée dans les sous-parties 2.3.1 et 2.3.2.*

➤ Sommeil du sujet âgé (79)

Comme chez le bébé ou le jeune enfant, la somnolence diurne est physiologique chez le sujet âgé. En outre, le sommeil se caractérise par une avance de phase, c'est-à-dire que l'envie de dormir survient plus tôt dans la soirée.

La quantité totale de sommeil ne varie pas vraiment par rapport à l'adulte. Cependant la qualité du sommeil se dégrade avec une augmentation des éveils nocturnes, surtout en deuxième partie de nuit. Le sommeil lent profond diminue, au contraire, les stades de sommeil lent N1 et N2 sont plus importants que chez l'adulte.

Le diagramme ci-dessous illustre l'évolution de la durée de la veille et du sommeil en fonction de l'âge [Figure 27].

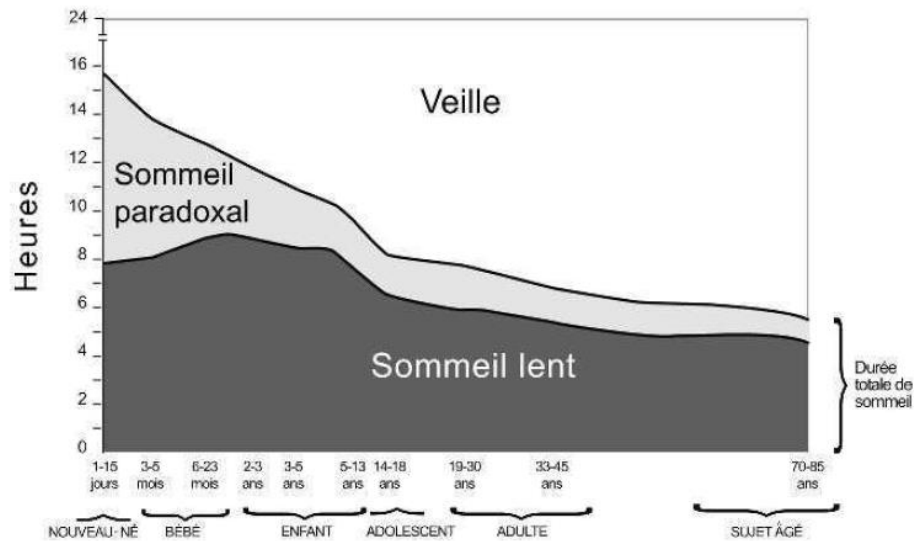


Figure 27 : Evolution de la durée des états de vigilance selon l'âge (79,92)

#### 2.3.4. Durée de sommeil recommandée

La durée du sommeil peut être source d'interrogations et de préoccupations à n'importe quel âge. La National Sleep Foundation a émis en 2017 des recommandations sur la durée idéale du sommeil en fonction de l'âge [Figure 28]. Cette durée n'est évidemment pas identique pour tous les individus du même âge. La quantité optimale de sommeil est avant tout celle qui permet à un individu de se sentir reposé au réveil et en forme tout au long de la journée.

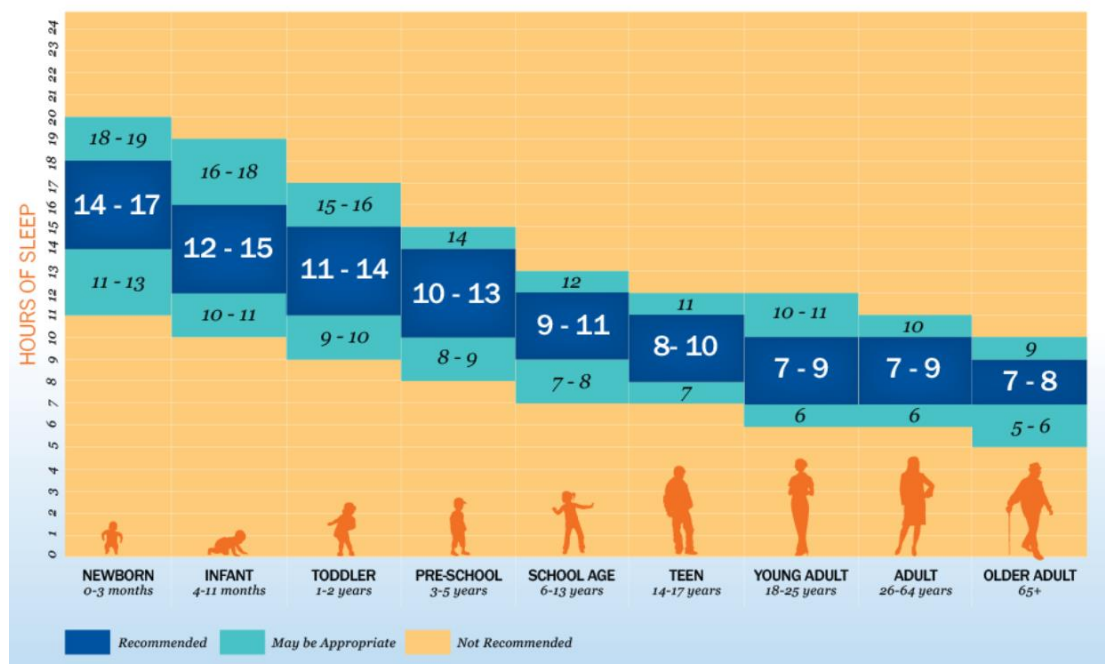


Figure 28 : Durée de sommeil recommandée selon l'âge (90)

### 3. Régulation du sommeil

#### 3.1. Modèle à deux processus de Borbely

L'alternance veille-sommeil est régulée par deux processus principaux (93) :

- **Le processus homéostatique** (ou processus S)
- **Le processus circadien** (ou processus C)

##### 3.1.1. Processus homéostatique

Nous avons déjà tous pu le constater : lorsque nous n'avons pas notre quota de sommeil nous avons tendance à nous rattraper la nuit suivante en dormant davantage. Au contraire, si dans la journée nous faisons une sieste inhabituelle ou plus longue qu'à l'accoutumée nous peinons à nous endormir à notre horaire classique. Ces exemples permettent d'illustrer le processus homéostatique qui vise à équilibrer le temps de sommeil d'un individu afin d'assurer le fonctionnement optimal de son organisme.

Le besoin de dormir (on parle aussi de pression de sommeil ou de propension au sommeil) augmente en fonction du temps passé éveillé et diminue après un épisode de sommeil (79). Schématiquement on peut imaginer ce besoin comme un réservoir. Durant la période de veille, ce besoin augmente, le réservoir se remplit petit à petit jusqu'à atteindre un seuil où dormir est impératif. Au cours de la nuit le réservoir se vide progressivement jusqu'à être totalement vide, la journée peut démarrer.

Après une bonne nuit, la pression de sommeil est nulle ce qui procure la sensation d'être en forme. En se levant à son horaire habituel après une nuit incomplète, la pression de sommeil n'a pas atteint son minimum, la sensation de sommeil récupérateur est absente et il y a un risque accru de somnolence diurne. Le soir il est difficile de rester éveillé jusqu'à son heure habituelle de coucher car la pression de sommeil atteint son pic plus tôt. A l'inverse, une sieste en journée diminue la pression de sommeil ce qui rend difficile l'endormissement à son horaire habituel. En fonction des situations, l'organisme met donc en œuvre des mécanismes compensateurs pour stabiliser la durée de sommeil propre à chaque individu (raccourcissement/allongement de la durée d'endormissement, augmentation/diminution du sommeil diurne ou nocturne) (94).

##### 3.1.2. Processus circadien

Un second processus intervient dans l'alternance veille-sommeil. Il s'agit du processus circadien, contrôlé par l'horloge biologique située dans l'hypothalamus. Comme nous l'avons vu dans la première partie, notre rythme biologique s'établit sur une période proche de 24 heures et notre horloge est sans cesse remise à l'heure par des synchroniseurs.

Ainsi, l'être humain est programmé pour être éveillé ou pour dormir à certains moments et pas à d'autres. Les périodes les plus propices au sommeil se situent entre 3 et 5 heures du matin ; les heures les moins favorables se situent entre 18 et 20 heures (79).

Comme nous l'avons aussi évoqué, de nombreux paramètres biologiques suivent un rythme circadien, c'est notamment le cas de la température centrale du corps humain ou encore des sécrétions hormonales de cortisol et de mélatonine [Figure 29] (94). L'acrophase de la température centrale se situe vers 19 heures ce qui contribue à nous tenir éveillé ; à l'inverse sa batyphase se situe aux alentours de 4 heures du matin ce qui facilite le sommeil. Le cortisol ou « hormone du stress » est sécrété par les glandes surrénales, avec un pic entre 6 et 9 heures du matin (facilitant l'éveil), et un creux entre 2 et 3 heures du matin (favorisant le sommeil). Enfin, la mélatonine, souvent appelée « hormone du sommeil » car elle le favorise, est quant à elle sécrétée par la glande pinéale (ou épiphyse) située dans le cerveau. Sa concentration est élevée durant la phase obscure du nyctémère avec un pic en milieu de nuit. Sa concentration est minimale dans la matinée ce qui contribue au réveil.

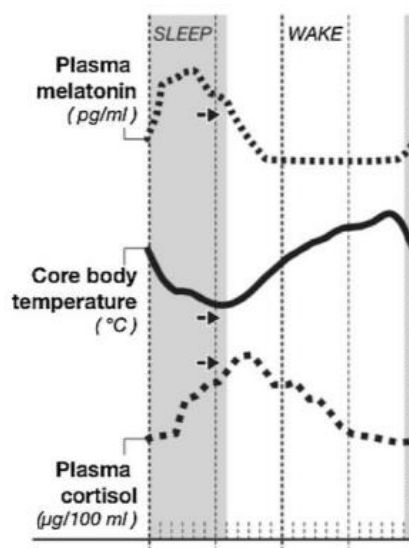
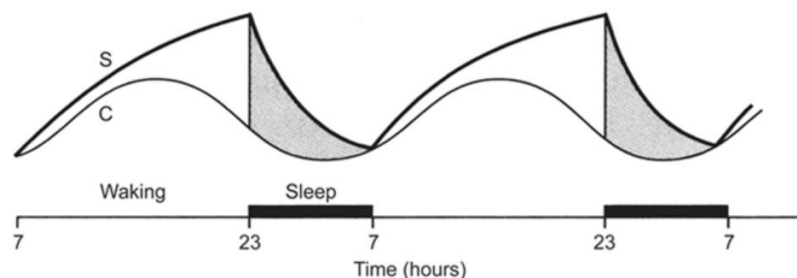


Figure 29 : Variations circadiennes de la température centrale, des taux de mélatonine et de cortisol (95)

La production de mélatonine est sous la dépendance de la lumière, le principal synchroniseur de l'horloge biologique. La lumière inhibe sa synthèse et exerce un effet éveillant ; au contraire l'obscurité déclenche sa production. La mélatonine est une hormone clé car c'est un synchroniseur endogène, c'est-à-dire qu'elle stabilise, renforce et ajuste les rythmes biologiques dont le rythme veille-sommeil (96).

### 3.1.3. Addition des deux mécanismes

Le schéma ci-dessous permet de voir comment les deux mécanismes se combinent [Figure 30] (79,94). La propension au sommeil (*courbe S*) augmente de 7 à 23 heures mais elle est contrebalancée par la propension à l'éveil (*courbe C*) qui atteint son maximum en fin de journée. Dans la soirée, la sécrétion de mélatonine diminue la pression d'éveil ce qui coïncide avec le moment où la pression de sommeil est élevée. Toutes les conditions sont alors réunies pour un endormissement facilité. La pression de sommeil diminue la nuit jusqu'à atteindre son minimum vers 7 heures du matin, moment où la pression d'éveil augmente, le sujet se réveille.



### 3.1.4. Différences inter-individuelles

Il existe des différences de rythme entre les individus : certains sont plutôt du matin alors que d'autres sont plutôt du soir (98). Les sujets matinaux ont tendance à se lever tôt, ils se réveillent reposés et sont opérationnels dès le matin. Ils ont cependant du mal à rester éveillés le soir et vont donc se coucher tôt. Au contraire, les sujets vespéraux se lèvent tard, se réveillent fatigués et ont peu d'énergie le matin. Ils sont efficaces le soir et ont tendance à se coucher plus tard. Le **chronotype** définit la préférence d'un individu à être du matin (type M) ou du soir (type S), il est déterminé génétiquement. Chez les types M, la pression de sommeil augmenterait plus rapidement lors de l'éveil et diminuerait aussi plus rapidement au cours du sommeil. Chez les type S, le processus homéostatique serait au contraire moins puissant, le processus circadien aurait un retard de phase (99) et sa période serait allongée (100). Entre ces deux extrêmes il existe tout un panel de chronotypes intermédiaires regroupant la majorité de la population.

Outre ces différences d'horaires préférentiels, il existe aussi des différences inter-individuelles concernant la durée de sommeil : on parle de courts ou de longs dormeurs (94). Les courts dormeurs dorment moins de 6 heures par nuit et les longs dormeurs plus de 9 heures par nuit.

### 3.2. Neurobiologie de la veille et du sommeil

#### 3.2.1. Réseaux neuronaux impliqués dans la régulation des états de vigilance

Diverses structures cérébrales sont spécifiquement actives au cours des trois états de vigilance. Nous en verrons ici les grandes lignes.

Un réseau neuronal complexe issu du tronc cérébral, de l'hypothalamus postérieur et du télencéphale basal forme le **système activateur ascendant responsable de la veille** (101). Ce vaste système projette vers l'ensemble du cortex et regroupe plusieurs sous-systèmes dont la localisation est précisée entre parenthèses [Figure 31] : système sérotoninergique (noyaux du Raphé), noradrénergique (locus coeruleus), cholinergique (aires tegmentales pédonculo-pontines et latéro-dorsales), dopaminergique (aire tegmentale ventrale), glutamatergique (formation réticulée), histaminergique (noyau tubéro-mamillaire) et orexinergique ou hypocrétinergique (hypothalamus latéral). L'activité de ce réseau est à son paroxysme durant l'éveil alors qu'elle est réduite voire inexistante au cours du sommeil (79).

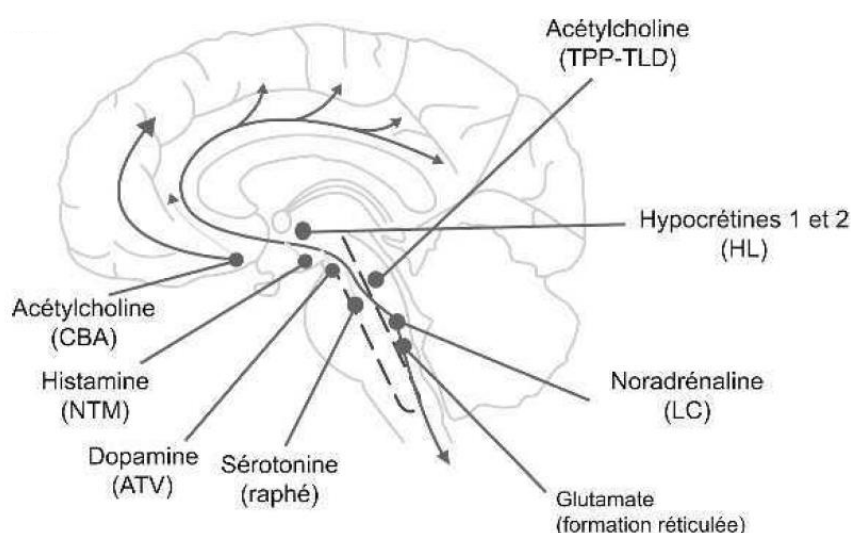


Figure 31 : Schéma du réseau cérébral de la veille (79)

Les neurones impliqués dans l'**entrée et le maintien en sommeil lent** sont principalement situés dans la partie ventro-latérale du noyau préoptique de l'hypothalamus antérieur (94). La lésion de ce noyau empêche sa survenue et provoque une insomnie. Le noyau préoptique contient deux populations de neurones (VLPO et VLPOe) qui communiquent avec les zones cérébrales de la veille par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA (94). Le noyau reçoit en retour des afférences des aires de l'éveil. De plus, des interneurons GABAergiques, actifs après une période de repos et situés dans le cortex de manière diffuse, interviendraient également dans la mise en œuvre du sommeil lent. Leur fonctionnement n'est pas complètement élucidé à l'heure actuelle (101).

Enfin, l'apparition du sommeil paradoxal est conditionnée par l'**activation de neurones spécifiques « SP-on »** et par l'inhibition de neurones « SP-off » actifs lors de l'éveil et du sommeil lent (102). Ces neurones sont localisés dans le tronc cérébral et l'hypothalamus.

### 3.2.2. Transition veille-sommeil

Le passage de la veille au sommeil et *vice versa* est très rapide afin d'éviter des états intermédiaires de demi-éveil ou de demi-sommeil qui pourraient compromettre la survie (101). Un modèle baptisé « **flip-flop switch** » illustre cette transition (103) [Figure 32]. Les systèmes monoaminergiques (*rouge*) à l'origine de la veille, inhibent le noyau préoptique (*violet*) au cours de la veille (a). Réciproquement, pendant le sommeil (b), les neurones du noyau préoptique s'activent et envoient des projections inhibitrices vers les régions cérébrales de la veille. L'inhibition mutuelle des systèmes veille/sommeil peut être imagée par un interrupteur électrique, la position « on » correspondant à l'éveil, « off » au sommeil.

Dans ce modèle, un troisième acteur est essentiel, il s'agit de l'orexine (*vert*). Ce neurotransmetteur joue le rôle de levier ou de modulateur (101). Sans lui, les transitions seraient brusques et instables. Une défaillance du système orexinergique est d'ailleurs à l'origine de certains troubles du sommeil dont la narcolepsie (104). Les neurones orexinergiques s'activent seulement lors de la veille et envoient des projections excitatrices vers les systèmes monoaminergiques, renforçant leur activité. Ils n'ont en revanche aucun effet direct sur les neurones du noyau préoptique. Durant le sommeil, ces derniers inhibent les neurones monoaminergiques et les neurones à orexine, ce qui stabilise le sommeil.

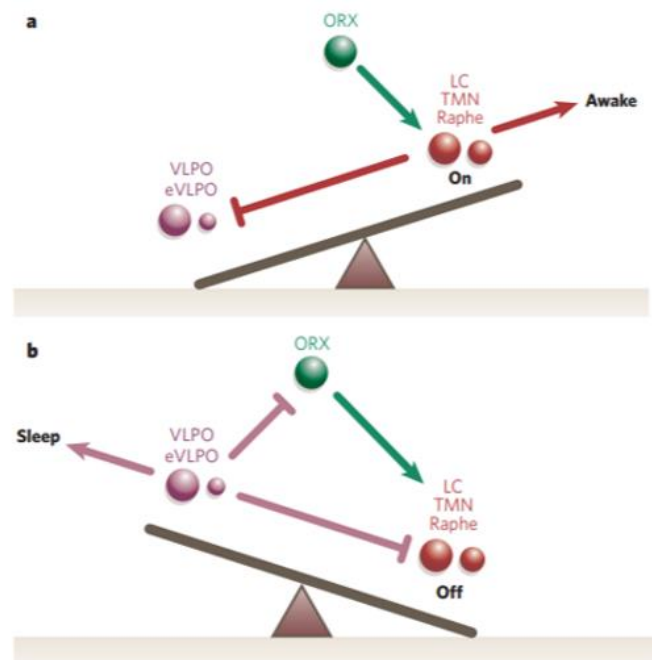


Figure 32 : Illustration du modèle de flip-flop switch (103)

LC : Locus coeruleus ; TMN : noyau tubéro-mamillaire ; Raphe : noyaux du Raphé ; VLPO : noyau ventrolatéral préoptique ; eVLPO : extended VLPO



### 3.2.3. Conclusion

Le rythme veille/sommeil est à la fois régulé par les processus homéostatique et circadien et les mécanismes neuronaux précédemment décrits. L'intrication de ces modes de régulation permet de consolider les périodes de veille et de sommeil (105). C'est grâce à eux qu'un individu peut dormir 7 à 8 heures d'affilée et avoir suffisamment d'énergie pour vaquer à ses occupations la journée.

## 4. Etat des lieux du sommeil en France

### 4.1. Statistiques chez les adultes

Les résultats de la dernière enquête d'envergure sur le sommeil dans notre pays ont été publiés en mars 2019 par Santé Publique France et une tendance nette s'en dégage : le temps de sommeil des français ne cesse de diminuer (1). Cette enquête a rassemblé plus de 12 500 participants représentatifs de la population.

En moyenne, les adultes âgés de 18 à 75 ans dorment 6h55 par jour soit 17 minutes de moins comparé aux chiffres du précédent rapport de 2010. Ce temps de sommeil englobe le sommeil nocturne (6h45 en moyenne) et le sommeil diurne (10 minutes environ). De plus, la durée du sommeil n'est pas uniforme en fonction des jours [Tableau III]. En semaine (ou lors des jours travaillés), le temps de sommeil moyen est de 6h42, tandis que le week-end (ou lors des jours de repos) ce temps augmente de presque trois quarts d'heure (7h26 environ). En comparant ces durées au temps de sommeil jugé idéal par les participants, on remarque qu'il manque une demi-heure de sommeil par nuit aux français pour se sentir suffisamment en forme la semaine. On constate peu d'écart selon le sexe mais cette observation est à nuancer car les femmes estiment avoir besoin d'une demi-heure supplémentaire de sommeil pour être en forme (7h27 contre 7h01 pour les hommes).

	Ensemble	IC 95%	Hommes	IC 95%	Femmes	IC 95%
<b>Temps de sommeil idéal pour être en forme</b>	7h14	7h12-7h16	7h01	6h58-7h03	7h27	7h24-7h29
<b>Temps de sommeil total nocturne</b>						
En semaine / les jours de travail	6h34	6h32-6h36	6h34	6h30-6h37	6h34	6h31-6h38
Le we / les jours de repos	7h12	7h10-7h15	7h16	7h12-7h20	7h09	7h06-7h13
Temps moyen de sommeil nocturne	6h45	6h43-6h47	6h46	6h42-6h49	6h44	6h41-6h48
<b>Temps moyen de sommeil sur 24h</b>						
En semaine / les jours de travail	6h42	6h40-6h45	6h43	6h40-6h46	6h42	6h38-6h45
Le we / les jours de repos	7h26	7h23-7h29	7h30	7h26-7h34	7h22	7h18-7h26
Temps moyen de sommeil par 24h	6h55	6h53-6h57	6h57	6h53-7h00	6h53	6h50-6h57

Tableau III : Temps de sommeil des 18-75 ans (1)

Le temps de sommeil varie beaucoup en fonction de l'âge. Les 18-24 ans sont ceux qui dorment le plus avec en moyenne 7h24 de sommeil par jour. Puis, ce temps diminue chez les 25 ans et plus, et tombe à 6h35 chez les 45-54 ans. Enfin, on observe une hausse progressive chez les 55 ans et plus, jusqu'à atteindre une moyenne de 6h58 de sommeil chez les 65-75 ans.

Toujours d'après ce rapport, la proportion des courts dormeurs s'est fortement accrue. Ce nombre a même doublé entre 2010 et 2017 puisque cela concernait 35,9% des adultes en 2017 contre seulement 17,9% en 2010.

Une autre enquête a été réalisée en janvier 2020 par l'institut Opinionway pour l'INSV (Institut du Sommeil et de la Vigilance) (106). Celle-ci a été réalisée auprès d'un échantillon de 1020 personnes âgées de 18 à 65 ans et représentatives de la population.

Ce sondage nous apprend que les sujets interrogés mettent en moyenne 33 minutes à s'endormir, se réveillent 32 minutes par nuit et que parmi eux près d'un quart ressent de la somnolence au cours de la journée. Il nous indique aussi que la sieste est très plébiscitée, 4 français sur 10 font au moins une sieste d'une heure dans la semaine. Malgré cet intérêt, seulement 10% des actifs ont accès à un espace dédié au repos sur leur lieu de travail, pourtant 43% des actifs n'en possédant pas aimeraient justement pouvoir en bénéficier d'un.

Enfin, plus d'un français sur deux estime que le sommeil est un enjeu de santé publique important et que la thématique du sommeil des enfants prendra de l'importance dans le futur.

#### 4.2. Statistiques chez les adolescents

Une enquête incluant plus de 8000 écoliers français réalisée par l'HBSC (Health Behaviour in School-Aged Children) en 2010 a montré que les enfants perdaient en moyenne 1h30 de sommeil par nuit les jours d'école entre 11 et 15 ans alors qu'à ces âges, le besoin en sommeil est identique [Tableau IV]. A 15 ans 40,5% des adolescents se retrouvent ainsi en dette de sommeil (107).

Total (n=8 393)	11 ans n= 1 258	12 ans n= 1 738	13 ans n= 1 733	14 ans n= 1 864	15 ans n= 1 800
Temps moyen de sommeil avec classe le lendemain TSTAC (ET)	9h26 (1min)	9h01 (1min)	8h39 (2min)	8h18 (2min)	7h55 (2min)
Temps moyen de sommeil sans classe le lendemain TSTSC (ET)	10h17 (2min)	10h10 (2min)	9h56 (2 min)	9h56 (2 min)	9h44 (2 min)
Dette de sommeil : % avec TSTSC - TSTAC >2 h	16,0%	20,4%	26,5%	32,6%	40,5%

Tableau IV : Temps de sommeil en fonction des jours et fréquence de la dette de sommeil chez les adolescents (107)

## 5. Conclusion

Nous avons vu dans cette partie qu'un sommeil de qualité était la condition *sine et qua non* à un bon état de santé. Pourtant, le déclin du temps de sommeil est un phénomène qui prend de l'ampleur dans tous les pays occidentaux et dont la France ne fait pas figure d'exception (1). La situation est même jugée préoccupante par Santé Publique France car le temps de sommeil des français est en deçà des recommandations de la National Sleep Foundation qui préconise par exemple 7 à 9 heures de sommeil chez les adultes (108). Nous avons également vu que le sommeil était un état finement régulé. Nous verrons dans la troisième partie quels dérèglements peuvent affecter la quantité et la qualité du sommeil.

## **Partie 3 : Insomnies et perturbations des rythmes biologiques**

### **1. Introduction sur les insomnies**

#### **1.1. Définition (109,110)**

Un trouble du sommeil se définit comme toute perturbation de la durée ou de la qualité du sommeil. La dernière classification internationale de ces troubles a été publiée en 2014 par l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (AASM). Elle regroupe sept grandes catégories de troubles du sommeil dont les insomnies.

L'insomnie est une **sensation de sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité** pouvant être due à :

- Des **difficultés d'endormissement**,
- Et/ou un ou plusieurs **réveils nocturnes**,
- Et/ou un **réveil matinal trop précoce**.

Ces troubles s'accompagnent généralement d'une impression de sommeil **non récupérateur**. Ils ont une **répercussion négative** sur la journée qui suit en entraînant par exemple de la fatigue, de l'irritabilité, une diminution de la vigilance, etc.

#### **1.2. Conséquences à court et long terme (110,111)**

Mal dormir une ou deux nuits provoque essentiellement de l'inconfort (sommolence diurne, troubles de l'humeur) et une diminution des performances (difficultés de concentration, manque d'attention).

Sur le long terme, les conséquences de l'insomnie peuvent être très délétères tant pour l'individu que la collectivité. Elle peut par exemple occasionner :

- Une altération de la qualité de vie
- Des difficultés relationnelles
- Un risque accru d'accidents
- Une détérioration de l'état de santé
- Des difficultés scolaires
- De l'absentéisme
- Des abus médicamenteux ou d'autres substances.

### 1.3. Classification

Dans la littérature, l'insomnie est répertoriée dans trois classifications (94,112) : la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) de l'Association de Psychiatrie Américaine (APA) et la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (ICSD) de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (AASM). Ces trois classifications sont en perpétuelle évolution et présentent des divergences. Nous nous appuierons sur celles-ci afin de déterminer les principaux types d'insomnies (113–115).

Tout d'abord, en fonction de la durée des symptômes, on peut différencier :

- Les **insomnies transitoires**, parmi lesquelles se distinguent :
  - . L'insomnie **aiguë** : elle survient ponctuellement et se résout rapidement, elle est communément liée à une situation perturbante (stress, douleur, voyage, repas copieux, ...), elle dure une ou deux nuits.
  - . L'insomnie **subaiguë** : elle fait suite à un évènement de vie marquant (deuil, divorce, perte d'emploi, maladie, ...) et persiste quelques jours à quelques semaines.
- Les **insomnies chroniques** : la chronicité est établie lorsque les troubles se répètent plusieurs fois par semaine et qu'ils durent plusieurs mois. Ce type d'insomnie est très souvent multifactoriel, et on peut le scinder en différents sous-types.

Les insomnies chroniques isolées (appelées primaires dans les anciennes classifications) ne sont pas expliquées par une cause précise. On en dénombre principalement trois types : l'insomnie psychophysiologique, l'insomnie paradoxale, et l'insomnie idiopathique. L'**insomnie psychophysiologique** est la plus fréquente (15 à 20% des insomnies). Le patient appréhende le sommeil et angoisse à l'idée de ne pas dormir (indépendamment d'une pathologie anxieuse ou dépressive), et présente de surcroît un hyperéveil cognitif et émotionnel. Cette préoccupation excessive concernant le sommeil génère un conditionnement négatif à l'endormissement qui entretient l'insomnie. C'est un cercle vicieux, plus le sujet s'efforce de dormir, plus l'inquiétude monte et moins il se trouve dans un état propice au sommeil. Dans l'**insomnie paradoxale** le sujet a une perception erronée de son sommeil. Il se plaint de nuits de très mauvaise qualité alors que les enregistrements de son sommeil sont tout à fait normaux. Enfin, l'**insomnie idiopathique** est très rare, elle débute dans l'enfance et perdure à l'âge adulte. Ses déterminants ne sont pas complètement connus, ils pourraient être à la fois génétiques et environnementaux.

Il existe aussi des insomnies chroniques dont la cause est décelable (elles étaient auparavant qualifiées d'insomnies secondaires). Ces insomnies peuvent être associées à des **maladies psychiatriques** (troubles anxieux, syndrome dépressif, troubles bipolaires, ...) ou à des **troubles organiques** soit intrinsèques du sommeil (syndromes d'apnées du sommeil,

syndrome des jambes sans repos, ...), soit non liés au sommeil (douleurs chroniques, reflux gastro-œsophagien, hyperthyroïdie, ...). Les insomnies peuvent aussi survenir au cours d'un **état physiologique** (grossesse, bouffées de chaleur liées à la ménopause, ...). Elles peuvent être **iatrogènes ou toxiques** c'est-à-dire dues à la prise de médicaments ou de drogues (corticoïdes, cocaïne, ...).

Dans certains cas les insomnies chroniques sont la conséquence de **mauvaises habitudes d'hygiène de sommeil** qui se pérennisent (horaires irréguliers, consommation tardive d'écrans, abus de substances psychostimulantes, ...).

En outre, les insomnies peuvent être classées selon le moment de survenue des troubles. Ainsi, un sujet qui met plus de 30 minutes à s'endormir présente une **insomnie d'endormissement** (ou insomnie de début de nuit). S'il se réveille une ou plusieurs fois et qu'il a des difficultés pour se rendormir il souffre d'une **insomnie du maintien de sommeil** (ou insomnie de milieu de nuit). Dans le cas où il se réveille au moins une heure avant l'heure désirée il s'agit d'une **insomnie par réveil précoce** (ou insomnie de fin de nuit). Un sujet peut présenter plusieurs de ces troubles.

Pour finir, les insomnies peuvent être classifiées en fonction de leur degré de sévérité, on parle d'insomnie **légère, modérée** ou **sévère** (113) [Tableau V].

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
Insomnie légère	1 nuit	Faible retentissement
Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité
Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

Tableau V : Classification des insomnies selon leur sévérité (113)

La catégorisation n'a qu'une valeur indicative car l'insomnie est une maladie complexe avec parfois l'intrication de plusieurs sous-types.

#### 1.4. Physiopathologie (116,117)

Aujourd'hui tous les mécanismes physiopathologiques de l'insomnie ne sont pas complètement explicités. Différents modèles ont tenté d'en expliquer l'origine, celui décrit par Spielman (modèle des « 3 p ») est habituellement retenu. Ce dernier implique des facteurs prédisposants, précipitants et perpétuants.

Les **facteurs prédisposants** sont à la fois l'âge, le sexe, le terrain génétique ; mais aussi des traits de personnalité (anxiété, perfectionnisme, ...) rendant le sujet particulièrement vulnérable aux situations déstabilisantes (stress, mauvais climat affectif, ...). Ces facteurs majorent le risque de fragilisation du sommeil. Les **facteurs précipitants** sont des événements stressants qui vont déclencher l'insomnie. Ils peuvent être environnementaux (bruits, températures extrêmes, ...), physiques (maladies, douleurs, ...) ou psychiques (moments de vie compliqués, conflits, choc émotionnel, ...). La suppression du facteur déclencheur est censée améliorer le trouble, mais il arrive qu'il persiste, nourri par des facteurs perpétuants. Les **facteurs perpétuants** sont des comportements inadaptés et/ou des croyances erronées (passer trop de temps dans son lit par exemple) associés à des facteurs cognitifs (ruminations, pensées parasites). Ils interfèrent avec le sommeil et entretiennent l'insomnie. Par exemple, si un sujet se focalise sur l'idée qu'il faut absolument qu'il obtienne son quota de sommeil pour être capable d'assurer une grosse journée le lendemain, l'information retenue par le cerveau sera un signal d'éveil incompatible avec l'endormissement. L'interaction entre ces facteurs conduit donc à un véritable cercle vicieux qui peut à la longue perpétuer l'insomnie.

En se basant sur les travaux de plusieurs chercheurs, dont Spielman, Levenson et son équipe ont récemment proposé un modèle physiopathologique synthétique [Figure 33]. D'après ce modèle, le cumul de plusieurs paramètres (vulnérabilité génétique, caractéristiques individuelles, événements précipitants) peut provoquer des anomalies dans les processus neurobiologiques de la veille et du sommeil telles que l'activation des aires de l'éveil, l'inhibition des aires du sommeil, et la désynchronisation des processus homéostatique et circadien. Ces anomalies vont aboutir à un état d'hyperéveil physiologique (douleurs, tension musculaire), cognitif (pensées, images) et émotionnel (peur, anxiété, tristesse), lui-même responsable de l'insomnie. Toute cette chaîne est auto-entretenu par les conséquences négatives de l'insomnie sur la santé (116).

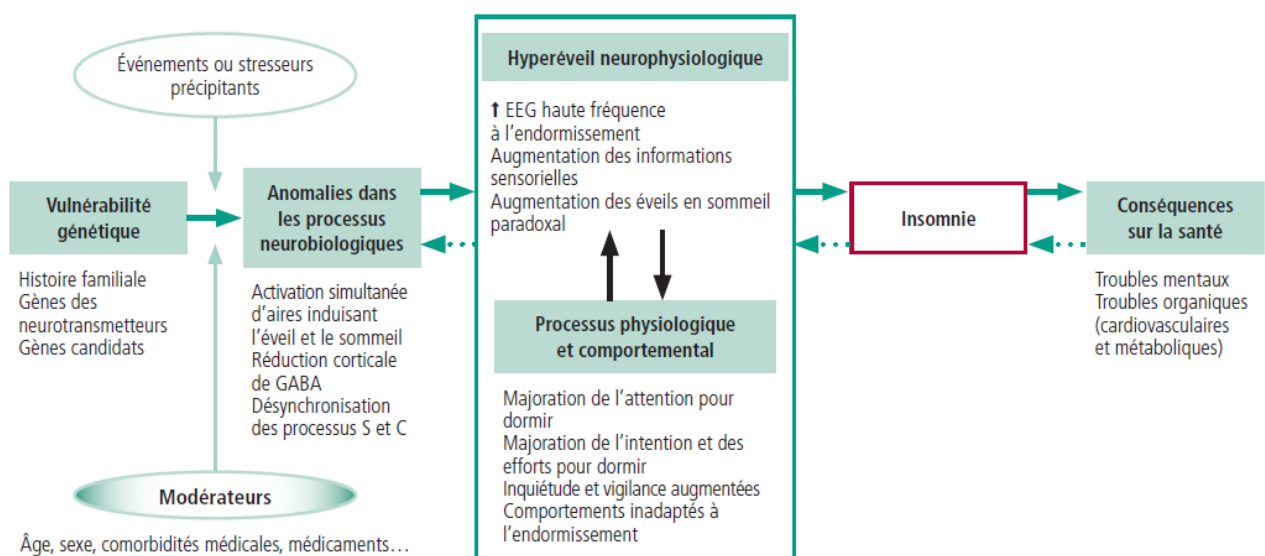


Figure 33 : Modèle physiopathologique de l'insomnie d'après Levenson (116,117)

## 1.5. Epidémiologie

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus répandu dans les pays occidentaux. Connaître le pourcentage de personnes souffrant avec exactitude est difficile car les études menées ne prennent pas toutes en compte les mêmes critères de définition. D'après les estimations, au moins un français sur trois serait concerné par l'insomnie passagère et un sur dix par l'insomnie chronique (111).

Toutes les études épidémiologiques montrent que la prévalence augmente globalement avec l'âge et que l'insomnie concerne davantage les femmes que les hommes (118). D'après Santé Publique France, ces dernières sont même doublement touchées par l'insomnie chronique toutes catégories d'âges confondues (1) [Figure 34].

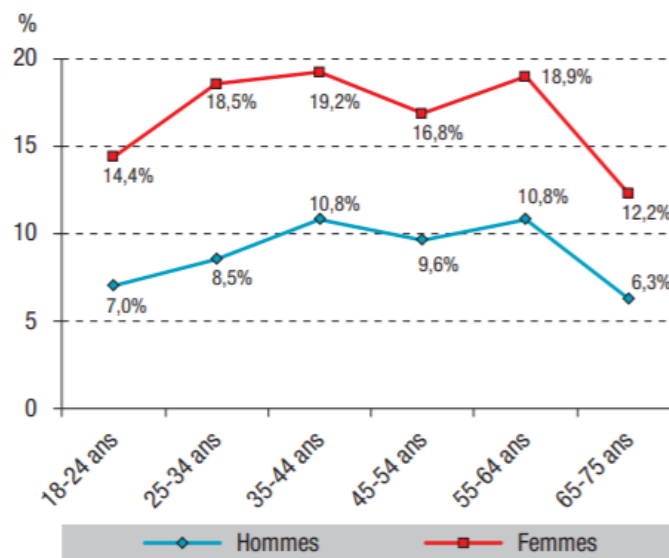


Figure 34 : Proportion des insomnieux chroniques en fonction de l'âge et du sexe (1)

Malgré le nombre important de sujets concernés, cette maladie est paradoxalement banalisée, souvent prise à la légère et peu évoquée en consultation. Elle est par conséquent sous diagnostiquée et peu traitée.

## 2. Diagnostic et exploration de l'insomnie

### 2.1. Diagnostic (79,117)

La plainte de l'insomnie est généralement recueillie par le médecin traitant au cours d'une visite médicale non dédiée. Le patient consulte pour un autre motif et évoque le problème spontanément ou après questionnement dans la plupart des cas. Si nécessaire, il est orienté dans un centre du sommeil où des médecins spécialistes pourront procéder à des examens plus poussés.



Le diagnostic de l'insomnie repose essentiellement sur l'interrogatoire. L'idéal est d'y consacrer une consultation entière. Le médecin pourra ainsi reconstituer l'anamnèse de l'insomnie, la caractériser au mieux, répertorier les possibles comorbidités associées et proposer une prise en charge adéquate.

Dans un premier temps, l'objectif est de faire préciser le trouble grâce à une série de questions [Tableau VI]. Le médecin s'intéressera aux habitudes de vie et de sommeil du patient ainsi qu'aux éventuelles répercussions diurnes des troubles du sommeil.

<b>Description du cycle veille-sommeil sur 24 heures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. A quelle heure vous réveillez-vous ? Et vous levez-vous ?</li> <li>. A quelle heure vous couchez-vous ? Et vous endormez-vous ?</li> <li>. Faites-vous une sieste ?</li> <li>. Avez-vous des difficultés à vous endormir ? A rester endormi ? Combien de temps vous réveillez-vous la nuit ? Vous réveillez-vous plus tôt que ce que vous ne le souhaiteriez ?</li> <li>. Y a-t-il des remarques de votre entourage sur la qualité de votre sommeil (ronflements, mouvements) ?</li> </ul>
<b>Conséquences sur le fonctionnement diurne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vous plaignez-vous de fatigue, de malaise, de troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire ?</li> <li>. Vous plaignez-vous d'une diminution des performances professionnelles, scolaires, familiales ou sociales ?</li> <li>. Vous plaignez-vous de troubles de l'humeur ? Êtes-vous irritable ? Vous sentez-vous hyperactif, impulsif, agressif ?</li> <li>. Présentez-vous de la somnolence diurne ?</li> <li>. Présentez-vous une baisse de motivation, d'énergie, d'initiative ?</li> <li>. Présentez-vous une propension aux erreurs, aux accidents ?</li> <li>. Êtes-vous préoccupé ou insatisfait par rapport à votre sommeil ?</li> </ul>
<b>Conditions de sommeil et circonstances de survenue des troubles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Quelles activités avez-vous le soir ?</li> <li>. Est-ce que des événements déclenchent l'insomnie ?</li> <li>. Consommez-vous des substances stimulantes : thé, café, alcool, cannabis, médicaments ?</li> <li>. Pouvez-vous décrire une journée-type (en semaine et le week-end) ?</li> </ul>

Tableau VI : Exemples de questions à poser pour diagnostiquer une insomnie (117)

Cette étape est essentielle pour :

- Vérifier que toutes les conditions favorables au sommeil sont réunies (espace dédié, environnement calme, ...).
- Détecter une éventuelle erreur d'hygiène du sommeil facilement corrigeable.
- Repérer un autre trouble du sommeil (apnées, syndrome des jambes sans repos, ...).
- Éliminer une « fausse » insomnie (par exemple un patient qui se plaint de mal ou de ne pas suffisamment dormir sans aucune répercussion sur son fonctionnement diurne).

La seconde étape permet de déterminer le caractère aigu ou chronique de l'insomnie. Si le patient présente au moins un trouble nocturne (critère A) et un trouble diurne (critère B) depuis moins de trois mois l'insomnie est aiguë. Au-delà de cette durée, et si les troubles nocturnes associés aux symptômes diurnes surviennent au moins trois fois par semaine, l'insomnie est considérée comme chronique [Tableau VII]. En cas d'insomnie chronique, il est nécessaire de faire un entretien plus approfondi.

Critères A : plaintes nocturnes	Critères B : plaintes diurnes
Le patient ou son entourage rapportent au moins un des éléments suivants	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Difficulté à s'endormir</li> <li>. Difficulté de maintien du sommeil</li> <li>. Réveil plus précoce que l'horaire désiré</li> <li>. Refus d'aller se coucher à un horaire approprié (enfants, patients déments)</li> <li>. Difficulté à dormir sans l'intervention d'un parent ou d'un aidant (enfants, patients déments)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fatigue ou mal-être</li> <li>. Troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire</li> <li>. Altération de la vie sociale, familiale, scolaire ou professionnelle</li> <li>. Troubles de l'humeur ou irritabilité</li> <li>. Somnolence diurne</li> <li>. Problèmes comportementaux</li> <li>. Baisse de la motivation, de l'énergie, des initiatives</li> <li>. Propension aux erreurs ou accidents</li> <li>. Préoccupation ou insatisfaction par rapport au sommeil</li> </ul>

Tableau VII : Critères d'aide au diagnostic de l'insomnie (117)

L'ultime étape vise à préciser le sous-type de l'insomnie en reprenant les éléments vus lors des deux précédentes étapes.

Le médecin prendra en compte l'ensemble des paramètres suivants :

- Antécédents familiaux et personnels de symptômes évocateurs d'un autre trouble du sommeil.
- Présence d'une pathologie associée aiguë ou chronique (états douloureux, troubles psychiques, troubles somatiques).
- Substances et médicaments pris par le patient (prescrits et non prescrits).
- Mauvaises habitudes (temps excessif passé au lit, horaires de sommeil irréguliers, siestes en journée, activité incompatible avec le sommeil, usage inapproprié des somnifères, ...).
- Croyances, représentations ou pensée intrusives défavorables au sommeil (inquiétudes sur le manque de sommeil, ruminations sur les conséquences, attentes irréalistes sur le sommeil, ...).

L'arbre décisionnel suivant récapitule les sous-types d'insomnies précédemment évoqués [Figure 35]. A l'aide de questions fermées, cet outil permet d'orienter le diagnostic.

Type du trouble	Diagnostic
Trouble récent. Facteur de stress bien identifié (psychologique, social, physique, médical, environnemental)	⇒ Insomnie occasionnelle ou à court terme
↓ non	
Style de vie incompatible avec un bon sommeil (heures de coucher et de lever irrégulières, activités physiques ou intellectuelles à proximité du coucher, etc.)	⇒ Insomnie par mauvaise hygiène du sommeil
↓ non	
Prise de substance ou de médicament défavorables au sommeil	⇒ Insomnie due à la prise d'une substance ou d'un médicament
↓ non	
État physiologique (âge, grossesse, ménopause) responsable d'un mauvais sommeil	⇒ Insomnie associée à un état physiologique
↓ non	
Affection médicale ou chirurgicale en cours perturbant le sommeil	⇒ Insomnie associée à une maladie
↓ non	
Autre trouble du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil, syndrome d'impatiences des membres inférieurs, narcolepsie)	⇒ Insomnie associée à un autre trouble du sommeil
↓ non	
Trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble somatoforme, schizophrénie, trouble de l'adaptation, trouble de la personnalité	⇒ Insomnie psychiatrique
↓ non	
Hyperéveil et associations apprises s'opposant au sommeil	⇒ Insomnie psychophysiologique
↓ non	
Insomnie datant de l'enfance	⇒ Insomnie idiopathique
↓ non	
Insomnie sévère, sans perturbation diurne proportionnée, et avec un sommeil polysomnographiquement peu perturbé	⇒ Insomnie paradoxale

Figure 35 : Arbre décisionnel d'aide au diagnostic de l'insomnie (79)

## 2.2. Outils d'exploration de l'insomnie (79,113)

### 2.2.1. Agenda du sommeil

Il existe un outil simple validé par la Haute Autorité de Santé (HAS) et aussi bien utilisé par les médecins généralistes que par les spécialistes, l'agenda du sommeil [Figure 36]. Il se présente sous la forme d'un tableau que le patient complète à son domicile pendant une période préalablement déterminée. Pour chaque jour de la semaine, il indique ses heures de coucher et de lever, les moments où il a dormi (la journée comme la nuit), ou encore s'il s'est senti somnolent ou fatigué. Il précise également s'il a pris un médicament pour dormir, et peut ajouter des remarques. Enfin, il s'auto-évalue en attribuant chaque jour une note pour juger la qualité de son sommeil et de son éveil.

**Agenda sommeil – éveil**

Nom et prénom du patient : ..... Nom du médecin : ..... Dates : période du ..../../... au ..../../...

Jours	Hypnotique (cocher)	19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h	Qualité du sommeil	Qualité de l'éveil	Remarques
Lun																	
Mar																	
Mer																	
Jeu																	
Ven																	
Sam																	
Dim																	

**Mode d'utilisation**

↓ Heure d'extinction de la lumière  
 /// Périodes de sommeil (griser)  
 □ Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)  
 ↑ Heure du lever

○ Fatigue  
 ★ Envie de dormir  
 ● Sieste involontaire  
 ■ Sieste volontaire

Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 8 |  
 Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 5 |  
 (état dans la journée : en forme ou non)  
 Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : | x |

Figure 36 : Exemple d'agenda du sommeil (113)

### 2.2.2. Echelles et questionnaires

Beaucoup d'échelles et de questionnaires à visée diagnostique et d'évaluation ont été développés en médecine du sommeil, en voici quelques exemples :

- L'index de sévérité de l'insomnie (annexe 1) : il évalue en sept questions les difficultés ressenties la nuit par les patients insomniaques et leurs conséquences diurnes.
- L'échelle de somnolence d'Epworth (annexe 2) : composée de huit items, elle évalue le risque d'endormissement dans des situations de vie courante.
- L'échelle de Beck (annexe 3) : elle mesure la sévérité de la dépression, pathologie qui avec les troubles anxieux, est responsable de la majorité des insomnies chroniques.

### 2.2.3. Actimétrie

L'actimètre est un petit dispositif qui sert à évaluer objectivement les rythmes circadiens, il peut notamment être utile quand l'agenda du sommeil est peu contributif. Porté au poignet pendant une quinzaine de jours environ, il détecte les accélérations des mouvements et permet de repérer les périodes de repos et d'activité.

### 2.2.4. Polysomnographie

La polysomnographie est un examen complet du sommeil. Cette méthode enregistre simultanément l'activité électrique cérébrale, les mouvements oculaires, l'activité des muscles mentonniers, et d'autres paramètres si nécessaire (activité électrique cardiaque, flux aérien nasal et buccal, mouvements respiratoires, saturation en oxygène, activité des muscles jambiers antérieurs, température corporelle). Cette technique n'est pas utilisée en routine, elle est réservée à des cas particuliers (par exemple en cas de suspicion de syndromes d'apnées du sommeil, de troubles moteurs nocturnes, d'insomnie paradoxale ou lorsqu'une insomnie est réfractaire aux traitements).

### 3. Perturbations des rythmes biologiques et sommeil

Nous allons maintenant nous intéresser aux facteurs qui exercent une influence sur les rythmes biologiques et leurs répercussions sur le sommeil.

#### 3.1. Âge

Nous avons vu que l'horloge biologique est responsable du positionnement du sommeil dans les 24 heures et qu'elle est mature dès la petite enfance. Physiologiquement, elle subit d'importantes modifications à deux périodes de la vie, au cours de l'adolescence et de la vieillesse.

Chez les **adolescents**, l'horloge se fragilise et le **retard de phase** est fréquent (94). Il est difficile de s'endormir à des horaires conventionnels et en compensation le sommeil se prolonge tard le matin. Malheureusement, cela ne coïncide pas avec les rythmes scolaires. En se couchant tard et en se levant tôt le besoin de sommeil n'est pas souvent atteint durant la semaine. Au fil des jours une dette de sommeil s'accumule, en partie rattrapée les week-ends et les vacances grâce à des heures de lever tardives. L'irrégularité des horaires désorganise le rythme veille-sommeil. De plus, à cette période de la vie de nombreux chamboulements comportementaux et psychologiques surviennent, ce qui accentue la tendance physiologique au retard de phase (119). Les adolescents prennent de la distance avec leurs parents, ils ont un besoin d'indépendance et une envie de liberté. La soirée devient donc un moment propice à de nombreuses activités (sorties, soirées, consommation de substances psychoactives, ...). Par ailleurs, les adolescents sont de gros consommateurs d'écrans (télévision, jeux vidéo, smartphone, ...), ce qui a un impact négatif sur leur sommeil.

Chez les **personnes âgées** le phénomène est tout autre puisque l'on observe à l'inverse une **avance du rythme circadien**. Globalement, elles sont somnolentes en début de soirée, se couchent tôt et se lèvent tôt. En se levant très tôt elles peuvent avoir une fausse impression d'insomnie (en réalité en se couchant à 21 heures il n'est pas aberrant de se réveiller à 5 heures du matin). De plus, les éveils nocturnes sont naturellement plus nombreux et plus longs. Le temps de sommeil nocturne diminue mais le temps passé au lit reste stable. Physiologiquement, l'envie de dormir est très forte à certaines périodes de la journée, en début d'après-midi par exemple. Les personnes de 65 ans et plus sont d'ailleurs les plus nombreuses à faire la sieste parmi les adultes (1). En vieillissant il y a donc une altération du processus circadien et une atténuation du processus homéostatique (94). De manière générale, les sujets âgés ont moins d'obligations sociales, font moins d'activité physique, et sont moins exposés à la lumière car ils sortent moins et que leur acuité visuelle baisse (120). Enfin, les personnes âgées sont aussi plus sujettes aux problèmes de santé, or la présence de maladies ou la prise de médicaments peuvent altérer le sommeil.

### 3.2. Lumière

Les français ont perdu environ 1h30 de sommeil par nuit en deux générations (78), et le principal paramètre ayant varié est l'exposition à la lumière qui a fortement augmenté en cinquante ans. Pour rappel, la lumière émise par le soleil est le synchroniseur exogène le plus puissant de l'horloge biologique chez les mammifères. Cette horloge située dans le cerveau est la seule à recevoir l'information lumineuse (les horloges périphériques situées dans les organes ne la perçoivent pas). Elle gouverne une multitude de fonctions biologiques essentielles à la vie et sa synchronisation est capitale pour un sommeil efficace.

Dans les sociétés modernes les sources artificielles de lumière sont partout. Elles se trouvent dans l'environnement extérieur, plus particulièrement en milieu urbain, là où vit 80% de la population française (bâtiments illuminés, éclairages publics et routiers, phares des véhicules, ...). La lumière est également omniprésente au sein des lieux de vie tant dans la sphère professionnelle que privée (ampoules, écrans, ...) pour un coût modique. L'éclairage domestique utilise des diodes électroluminescentes (LED) puissantes et peu consommatrices d'énergie. Ces sources lumineuses sont donc très répandues et nous inondent de lumière bleue à notre insu, notamment le soir. Or, ce type de lumière est très actif sur l'horloge centrale puisqu'il a le pouvoir de la désynchroniser (94). De façon imagée, les sources artificielles de lumière sont considérées par le cerveau comme des soleils miniatures. La lumière naturelle émise par le soleil et la lumière artificielle sont toutes les deux captées par la rétine via les cellules à mélanopsine. Ces dernières détectent majoritairement la lumière bleue et transmettent l'information lumineuse aux noyaux suprachiasmatiques. Avant l'explosion de toutes ces sources lumineuses, l'information ne parvenait au cerveau que durant la journée. En s'exposant à toute heure de la journée ou de la nuit à une lumière qui n'est pas celle du soleil, mais interprétée comme telle, l'horloge biologique finit par se dérégler.

Le Docteur Claude Gronfier et son équipe ont récemment étudié les effets de la lumière artificielle sur l'organisme le soir. Des sujets ont été exposés à des intensités différentes pendant des durées variables, et les chercheurs ont observé plusieurs paramètres physiologiques. Ils ont conclu qu'une faible intensité lumineuse (l'équivalent d'un éclairage tamisé) est capable d'activer le cerveau, d'augmenter la fréquence cardiaque et la température corporelle, en 1 à 5 minutes seulement (121). La relation qui lie l'intensité lumineuse à l'effet sur l'horloge biologique n'est cependant pas linéaire ; par exemple une exposition nocturne à une lumière de 100 lux décale le rythme d'une heure, tandis qu'une exposition à une lumière de 10 000 lux ne le décale que de deux heures (94). Néanmoins, l'exposition à la lumière le soir, même à des niveaux faibles, est suffisante pour s'opposer à la somnolence et au sommeil. L'exposition à la lumière le soir et en début de nuit entraîne un retard de phase, alors que l'exposition en fin de nuit et le matin entraîne une avance de phase.

La **mélatonine** (N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine) est une hormone dont la production est particulièrement sensible à la lumière. Ses taux plasmatiques sont jusqu'à 10 fois plus élevés la nuit que le jour (122). C'est le principal synchroniseur endogène des rythmes biologiques. Son profil plasmatique est très hétérogène d'un individu à l'autre mais reproductible chez un même individu (123). Chez les chronotypes vespéraux sa sécrétion débute plus tard que chez les chronotypes matinaux. Sa sécrétion diminue chez les personnes âgées.

Quand la luminosité baisse, les neurones des noyaux suprachiasmatiques déclenchent une cascade de réactions faisant intervenir des enzymes essentiellement actives la nuit aboutissant à sa synthèse par les pinéaloctes. Le jour, la lumière hyperpolarise la voie rétinohypothalamique, ce qui inhibe à l'inverse sa production (96). Le blocage de la mélatonine par la lumière dépend de l'intensité et de la durée de l'éclairement : une forte luminosité pendant un bref instant ou une faible intensité pendant une longue durée peuvent supprimer sa libération (94).

Le schéma ci-dessous illustre l'effet de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine (123) [Figure 37]. En cas d'exposition en pleine nuit la sécrétion de mélatonine diminue fortement (a). L'exposition le soir retarde sa sécrétion (b), tandis que l'exposition matinale produit l'effet inverse (c). Lors d'une exposition le soir et le matin la mélatonine est libérée sur une période plus courte qu'à l'accoutumée (d).

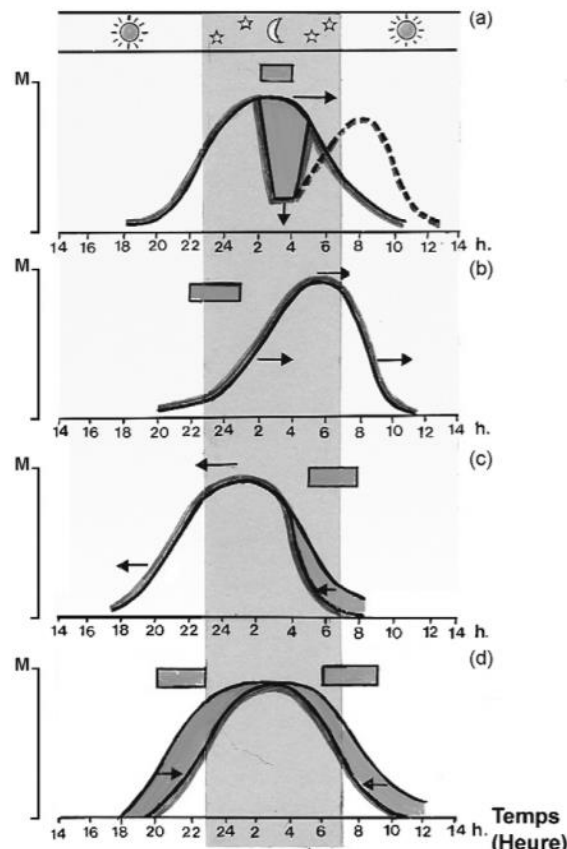


Figure 37 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine (123)

### 3.3. Nouvelles technologies

Les dernières décennies ont été marquées par le développement grandissant de nouvelles technologies qui ont peu à peu modifié nos comportements, en particulier le soir.

#### ➤ Télévision (94)

A partir des années 1950 un nouvel appareil d'électroménager a fait irruption dans les foyers, la télévision. Elle a bouleversé l'organisation familiale et contribué à repousser sans cesse l'heure du coucher. D'abord exclusivement réservée à une minorité de français et placée dans le salon, elle s'est ensuite complètement démocratisée et s'est même retrouvée dans la chambre à coucher. On sait pourtant aujourd'hui que l'introduction d'écrans dans l'espace réservé au sommeil ne facilite pas l'endormissement, et d'autant plus chez l'insomniaque. En effet, en regardant la télévision depuis son lit, le sujet se trouve dans un état d'hyperveil et risque d'associer le lit à la mauvaise qualité de son sommeil. A la longue il en résulte un conditionnement négatif à l'endormissement et l'insomnie est auto-entretenu par ce comportement « anti-sommeil ». Toutefois, le petit écran est de plus en plus délaissé au profit de nouveaux appareils.

#### ➤ Ordinateurs, tablettes et smartphones (94)

Après la télévision, de plus en plus d'écrans se sont imposés dans notre quotidien, d'abord les ordinateurs puis plus récemment les tablettes et les smartphones. Ces derniers ont complètement modifié nos habitudes de vie et sont reconnus comme des facteurs perturbants le sommeil à cause de deux effets. En premier lieu, ces écrans délivrent une lumière bleue de forte intensité à quelques centimètres seulement du visage. Comme nous l'avons vu, cette lumière agit sur l'horloge biologique et diminue la sécrétion de mélatonine. L'utilisation de ces appareils le soir dupe le cerveau en lui faisant croire que ce n'est pas le moment de dormir. Il est à noter que l'effet de la télévision est moindre car elle est généralement située à une assez grande distance des yeux. En second lieu, la relation qui nous lie à ces nouvelles technologies peut être chez certain, assez forte. En un temps record elles nous permettent de faire tout un tas d'activités (recherche d'informations émanant du monde entier, visionnage de séries ou de vidéos, jeux en ligne, ...) et d'échanger virtuellement en instantané avec qui l'on souhaite (via les réseaux sociaux, les tchats ou les forums par exemple). Là où nous n'étions que de simples spectateurs en regardant la télévision, nous devenons de réels acteurs en utilisant ordinateurs, tablettes et smartphones. Par ailleurs les contenus proposés ne sont pas toujours appropriés et parfois même anxiogènes.



### ➤ Statistiques

Selon l'enquête réalisée par l'INSV en 2020 (106), près de 99% des français utilisent quotidiennement chez eux au moins un écran pour un usage personnel, et en moyenne c'est même 3 écrans par jour. En tête du palmarès des appareils les plus utilisés on retrouve l'ordinateur (84%), puis le smartphone (81%), la télévision (77%), la tablette (31%), et enfin la console de jeu (15%) [Figure 38].

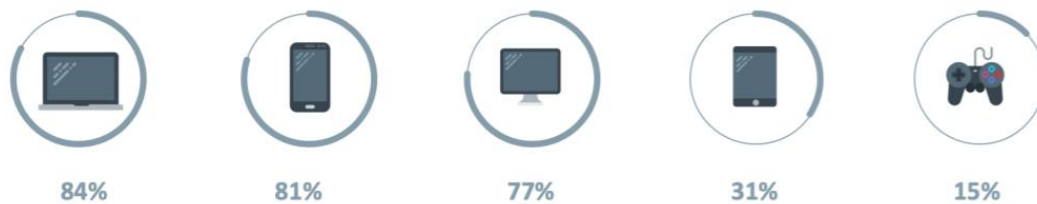


Figure 38 : Utilisation des écrans par les adultes à leur domicile pour un usage personnel (106)

D'après une étude de 2019 (124), l'utilisation des écrans rythme la journée des français :

- Pour plus de 6 français sur 10 le premier réflexe est d'utiliser son téléphone ou sa tablette dès le réveil.
- Au cours de la journée, un sur deux admet consulter son mobile ou sa tablette toutes les 10 minutes pour être sûr de ne pas manquer un message ou une notification.
- Les écrans occupent une place importante dans la vie des français puisque 38% avouent les consulter lorsqu'ils sont à table avec d'autres personnes.
- L'utilisation simultanée de plusieurs écrans est même la norme pour 58% d'entre eux.
- Enfin, 60% des français estiment ne pas pouvoir se passer de leur téléphone plus d'une journée.

Selon l'INSV (106), en 2020 plus de 8 français sur 10 utilisaient ces technologies le soir et plus de 4 sur 10 apportaient leur appareil jusque dans leur lit. La nuit, ils étaient nombreux à ne pas couper leur mobile et 16% d'entre eux étaient même réveillés par une annonce sonore émanant de cet objet (appel, sms, notification).

Malgré ce constat, seul un tiers des français a le sentiment d'être accro aux écrans (124). Cette dépendance touche majoritairement les adolescents. Une revue de la littérature a montré que l'utilisation des écrans a profondément modifié leurs habitudes de sommeil. Les écrans ont créé chez eux un « jet-lag social » en décalant encore davantage leurs horaires de coucher et de lever. Ils ont aussi diminué leur temps de sommeil de manière significative (94). Les moins de 18 ans ont accès aux écrans de plus en plus tôt et la durée d'utilisation est croissante voire souvent excessive. En 2020, 90% des enfants avaient accès à des écrans à la maison, et en moyenne à 3 supports [Figure 39].

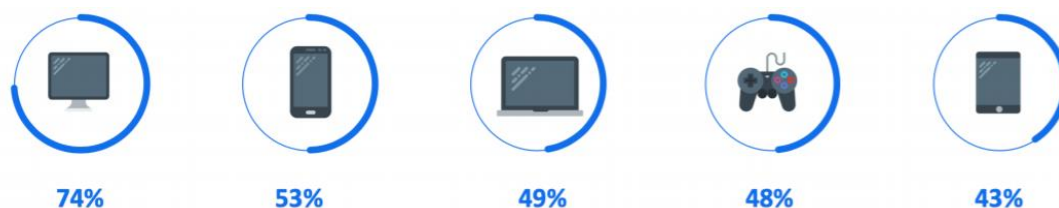


Figure 39 : Accessibilité des écrans aux moins de 18 ans à leur domicile (106)

Finalement, les études scientifiques montrent que l'utilisation des écrans avant le coucher :

- Inhibe partiellement la sécrétion de mélatonine
- Active la vigilance et maintient le cerveau dans un état d'excitation intellectuelle
- Décale l'horloge biologique et retarde l'endormissement
- Diminue la vigilance matinale.

De plus on sait qu'il existe une corrélation entre :

- Le nombre d'heures passées sur les écrans avant le coucher et la dette de sommeil
- L'allongement de la durée du sommeil avec la réduction de leur utilisation.

### 3.4. Activité physique (94,125)

Comme la lumière, l'activité physique fait partie des synchroniseurs de l'horloge biologique et participe donc à la régulation du rythme veille-sommeil. Les mécanismes par lesquels l'exercice joue un rôle sur l'horloge ne sont pas tous encore bien connus, il ne s'agit que d'hypothèses. Les noyaux suprachiasmatiques pourraient être informés de l'état d'activité de l'organisme par différentes structures cérébrales. La mélatonine dont les taux nocturnes sont augmentés après un exercice pourrait notamment intervenir. D'autres paramètres sont soupçonnés de jouer un rôle comme la température centrale ou la pression artérielle.

Toujours est-il qu'il est admis que la pratique régulière d'une activité physique (minimum 30 minutes par jour) d'intensité modérée (d'après l'OMS il peut s'agir de marche rapide, de danse, de jardinage, de bricolage, ...) permet :

- Une diminution de la latence d'endormissement
- Une augmentation de la durée du sommeil profond
- Une amélioration de la qualité d'éveil (humeur, vigilance)
- Une diminution de la somnolence diurne
- Un renforcement des rythmes biologiques.

Les effets varient en fonction du moment où est réalisée l'activité. Ainsi, pour maximiser les bénéfices du sport, les moments les plus opportuns pour la pratique se situeraient 4 à 8 heures avant l'heure du coucher. En dehors de cet intervalle, l'activité physique pourrait même nuire à la qualité du sommeil et en particulier le soir.

En effet, trop proche de l'heure de coucher, l'activité physique :

- Entraîne un retard de phase
- Augmente la latence d'endormissement
- Augmente la température corporelle
- Augmente la libération des hormones du stress et de l'éveil
- Diminue l'efficacité du sommeil.

Enfin, l'activité physique contribue à réduire le stress et possède un effet anti-dépresseur, or on sait que l'anxiété et la dépression sont deux grandes causes d'insomnies.

La sédentarité ou la pratique d'une activité physique à un horaire tardif sont donc des facteurs délétères au sommeil. A l'inverse la pratique d'une activité régulière à des horaires adaptés est un facteur de protection vis-à-vis du sommeil. Un bon sommeil permet aussi de meilleures performances.

### 3.5. Alimentation (94,126)

Alimentation et sommeil entretiennent une relation bidirectionnelle. L'alimentation est un double synchroniseur de l'horloge biologique. C'est avant tout un **synchroniseur social** : avoir des heures de repas similaires chaque jour est très ancré dans la culture française, ce moment de convivialité donne des repères à l'organisme et consolide les rythmes. C'est aussi un **synchroniseur endogène** : les nutriments ingérés à l'occasion des différents repas font fonctionner les horloges secondaires (foie, intestins, ...) qui ont un rôle majeur dans le métabolisme énergétique et l'homéostasie. Une étude menée sur l'animal a par exemple démontré le rôle primordial du premier repas de la journée, celui-ci détermine le rythme des horloges périphériques situées dans les organes.

De plus, le sommeil est considéré comme un **régulateur de l'appétit**. La nuit, l'organisme effectue un jeûne d'environ 8 heures grâce à la sécrétion d'une hormone anorexigène, la leptine. Le jour, une autre hormone, la ghréline, stimule l'appétit. En cas de réduction du temps de sommeil, un déséquilibre hormonal (baisse de la leptine et hausse de la ghréline) incite à manger plus. Les occasions de se nourrir se multiplient et la fatigue encourage le grignotage d'aliments gras et sucrés. L'ingestion de nourriture envoie un signal d'éveil au cerveau ce qui conduit à l'installation d'un véritable cercle vicieux : trop manger désorganise le sommeil et dormir moins augmente la faim. L'indice de masse corporelle est d'ailleurs plus élevé chez les courts dormeurs, tant chez les adultes que chez les enfants. La privation de sommeil diminue de 30% la production insulinaire après une prise alimentaire, le risque de diabète est donc accru. Globalement, toutes les études sont d'accord sur un point, les troubles du sommeil et en particulier les insomnies sont plus fréquentes chez les personnes ayant une mauvaise alimentation (durée de sommeil réduite, éveils nocturnes et réveils prématurés plus nombreux).

L'horaire des prises alimentaires et la composition quantitative et qualitative des repas influencent le sommeil. Certains comportements (répartition aléatoire des repas pendant la journée, saut de repas, prise alimentaire nocturne, régime draconien, ...) perturbent la rythmicité circadienne et donc le sommeil. Par exemple, un dîner très copieux augmente la température corporelle ; un repas trop léger ou pris tôt risque de provoquer une fringale nocturne et d'avancer l'heure du réveil.

Certains aliments s'opposent au sommeil tandis que d'autres le favorisent :

- Les **aliments riches en lipides** (charcuteries, fromages, ...) modifient la sensibilité de l'organisme à l'orexine, consommés en journée ils favorisent la somnolence, ingérés le soir ils ont plutôt tendance à morceler le sommeil car ils sont difficiles à digérer.
- Les **aliments riches en glucides** (riz, pâtes, pommes de terre, ...) **et en tryptophane** (œufs, légumineuses, bananes, ...) facilitent l'endormissement car ils permettent la production de sérotonine elle-même nécessaire à la synthèse de mélatonine.

Les substances contenues dans certaines boissons impactent négativement le sommeil :

- **Caféine** : présente dans le café, le thé, certains sodas ou boissons énergétiques, la caféine consommée en quantité importante au cours de la journée ou le soir augmente la latence d'endormissement, diminue le sommeil profond au profit du sommeil léger et réduit la durée de sommeil.
- **Alcool** : malgré son effet sédatif, la consommation de boissons alcoolisées le soir fragmente le sommeil et augmente les réveils matinaux prématurés. L'alcool favorise également les ronflements et les apnées respiratoires.

D'autres boissons ont quant à elles un effet positif sur le sommeil :

- **Eau** : boire en quantité suffisante tout au long de la journée est nécessaire afin d'éviter la déshydratation qui est néfaste au sommeil.
- **Infusions** : les tisanes favorisent la baisse de la température interne et donc l'endormissement, indépendamment de la nature des plantes qu'elles contiennent (bien que certaines plantes aient des effets relaxants intéressants pour le sommeil). Boire une infusion le soir peut aussi être une habitude interprétée par le cerveau comme un signal de sommeil.

Alimentation et sommeil sont donc étroitement liés, et l'alimentation est l'une des variables sur laquelle on peut agir en cas de troubles du sommeil.

### 3.6. Autres facteurs perturbant les rythmes biologiques

#### 3.6.1. Substances psychostimulantes

##### ➤ Tabac

La nicotine contenue dans le tabac est une substance excitante qui augmente le temps d'endormissement et le nombre d'éveils nocturnes ; de plus, elle diminue l'efficacité du sommeil et la quantité de sommeil total (94).

##### ➤ Cannabis

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France. Très utilisé pour ses propriétés anxiolytiques, il facilite l'endormissement. Néanmoins il perturbe les cycles de sommeil (127). Le sommeil n'est pas récupérateur, et de la somnolence est souvent ressentie en journée.

##### ➤ Médicaments

Les insomnies font partie des effets indésirables de certains médicaments. C'est par exemple le cas des dérivés des amphétamines qui stimulent l'activité des neurones libérant des neuromédiateurs de la veille, ou encore des corticoïdes qui augmentent le taux de cortisol, l'hormone du stress.

#### 3.6.2. Facteurs socio-démographiques et environnementaux

##### ➤ Lieu de vie

La proportion de courts dormeurs est plus importante dans les grandes agglomérations que dans les zones rurales (1) notamment à cause de la pollution lumineuse (éclairage public, phares des véhicules, ...) et sonore (voisinage bruyant, circulation automobile, transports en commun, ...).

##### ➤ Taille du foyer

Les personnes vivant dans un foyer de taille importante dorment en moyenne moins longtemps par rapport à celles qui vivent dans un foyer de taille plus modeste (1). On comprend facilement que lorsque plusieurs individus vivent sous le même toit, chacun peut avoir un rythme de vie et un besoin de sommeil différents avec des contraintes personnelles variables (école, travail, loisirs, ...). Les caractéristiques de sommeil et les habitudes de vie des uns peuvent donc interférer avec le sommeil des autres.

➤ Statut d'activité et type d'activité

Les actifs occupés dorment en moyenne moins que les chômeurs ou que les retraités (1). Le temps de trajet entre le domicile et le travail est un élément déterminant : plus ce temps est long plus la durée du sommeil est raccourcie. Deux catégories de travailleurs sont particulièrement touchées par les troubles du sommeil, il s'agit des **travailleurs de nuit** (qui travaillent entre 21 heures et 6 heures du matin) et des **travailleurs postés** (qui se succèdent sur un même poste toutes les 8 heures). Ces actifs représentent un quart des salariés en France et parmi eux 30% sont victimes d'insomnies. L'INSV a d'ailleurs estimé que ces travailleurs perdent 45 nuits de sommeil par an (128). Dans ces emplois, la tendance naturelle à dormir la nuit n'est pas respectée et l'individu est obligé de se reposer en plein jour ce qui réduit drastiquement son temps d'exposition à la lumière naturelle. Les personnes effectuant ces horaires ne sont pas toutes impactées de la même manière, par exemple un chronotype tardif sera plus à l'aise sur un poste de nuit comparativement à un chronotype matinal. Le rythme biologique des personnes effectuant régulièrement des vols long-courriers dans le cadre professionnel est également malmené (le même phénomène est évidemment retrouvé dans le cadre privé). En voyageant loin, ces personnes sont en effet victimes d'un syndrome de « jet-lag » ou de décalage horaire. Le travail de nuit, le travail posté ou le jet-lag entraînent des insomnies mais il ne faut pas perdre de vue qu'ils sont surtout responsables d'un autre trouble du sommeil, les troubles du rythme circadien. Ces derniers se caractérisent par une désynchronisation entre les rythmes endogènes (veille-sommeil) et le cycle externe (jour-nuit). Les patients qui en souffrent peuvent présenter des insomnies, une somnolence diurne excessive, ou les deux (129).

➤ Situation financière

Les personnes ayant des problèmes financiers ont un sommeil de moins bonne qualité par rapport à celles s'estimant à l'aise financièrement (1). On peut supposer que chez ces personnes les conditions de sommeil sont souvent moins bonnes et que le niveau de stress est supérieur.

➤ Environnement de sommeil (130)

Le bruit (klaxons, sonnerie de téléphone, pleurs d'un bébé, ronflement du conjoint, ...) est le principal ennemi du sommeil car il multiplie les éveils nocturnes. Une température de la chambre inadéquate, notamment trop élevée (supérieure à 20°C), altère la thermorégulation nécessaire à une nuit de qualité. Enfin, la lumière provenant de l'extérieur et de l'intérieur du lieu de vie représente aussi une grande menace pour le sommeil.

#### 4. Conclusion

L'insomnie est une maladie fréquente, complexe et souvent multifactorielle. Dans nos sociétés modernes de nombreux facteurs vont à l'encontre des rythmes biologiques naturels (abondance de lumière, environnement bruyant, sédentarité, mauvaise alimentation, ...). Il est possible d'agir sur certains d'entre eux pour améliorer la qualité du sommeil, nous le verrons dans la dernière partie consacrée à la prise en charge des insomnies.

## Partie 4 : Prise en compte des rythmes biologiques dans le traitement de l'insomnie - Conseils à l'officine

### 1. Prise en charge de l'insomnie en France (111)

Qu'il s'agisse d'une insomnie aiguë ou chronique, la prise en charge repose avant tout sur des conseils d'hygiène du sommeil. Lorsque le problème est aigu les médicaments ne sont que très rarement préconisés. Dans le cas d'une insomnie chronique associée à une comorbidité, des médicaments spécifiques sont indiqués (par exemple des antidépresseurs). Si l'insomnie persiste, sans trouble associé, deux approches sont possibles : les techniques psycho-comportementales et/ou l'utilisation de médicaments hypnotiques [Figure 40].

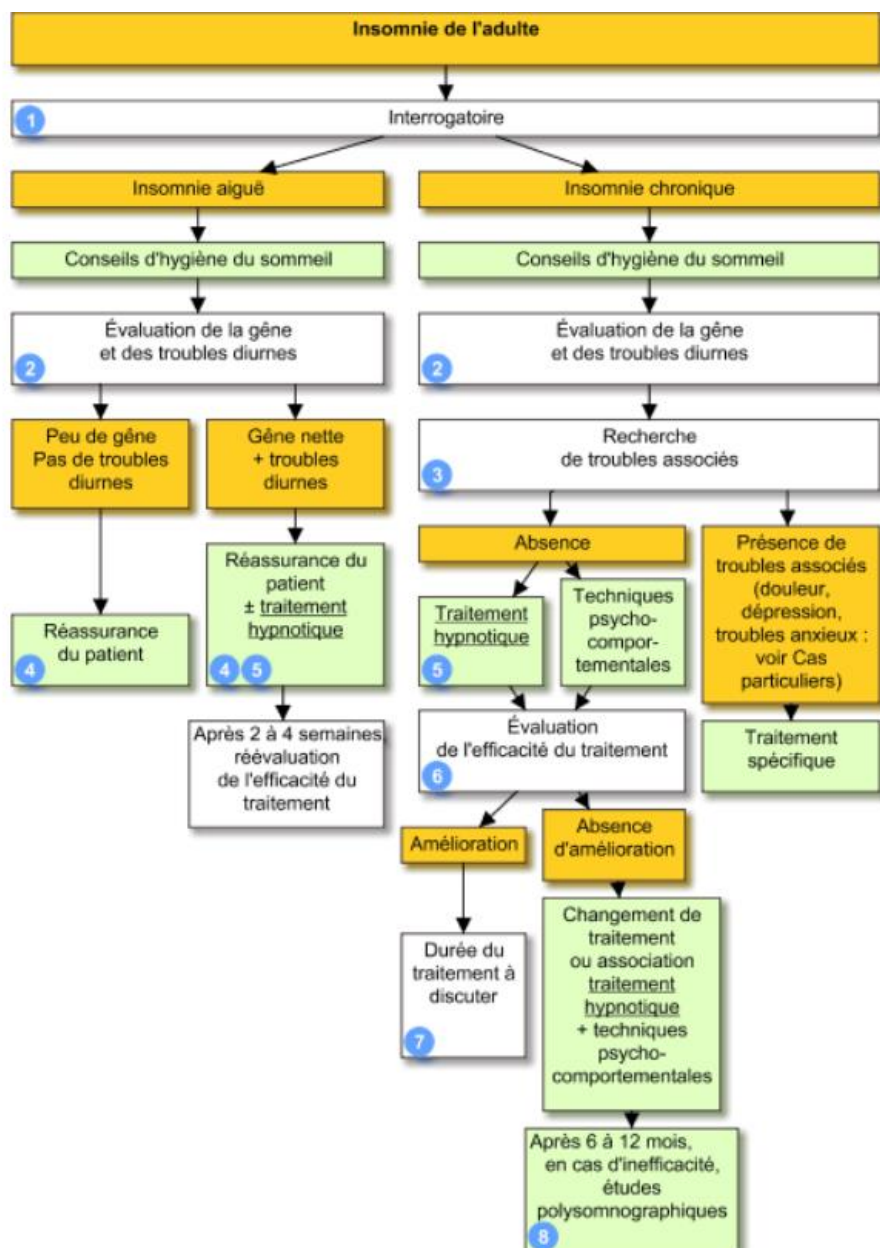


Figure 40 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte (111)



Les enfants sont aussi concernés par les troubles du sommeil tels que les parasomnies (cauchemars, somnambulisme, énurésie nocturne, ...), les troubles du rythme circadien (syndrome de retard de phase à l'adolescence) ou encore les insomnies (131). De 0 à 3 ans il s'agit essentiellement d'insomnie conditionnée : l'enfant ne parvient pas à s'endormir seul, il a systématiquement besoin de l'intervention d'un parent. Les enfants de 4 à 10 ans souffrent surtout d'insomnie d'endormissement (due à de l'anxiété et/ou à une opposition au coucher), ou encore d'insomnie de milieu de nuit (éveils nocturnes). De 10 à 15 ans les troubles sont similaires à ceux rencontrés chez les adultes (difficultés d'endormissement, éveils nocturnes, réveil matinal précoce, sommeil non récupérateur). La prise en charge est principalement basée sur des traitements comportementaux et des conseils d'hygiène du sommeil. Les traitements pharmacologiques sont prescrits dans des cas exceptionnels (anti-histaminiques voire benzodiazépines hors AMM).

## 2. Traitements pharmacologiques de l'insomnie

Les médicaments ne font pas partie des traitements de première intention dans la prise en charge des insomnies, mais ils sont très largement utilisés. D'après un rapport de l'ANSM, au niveau européen, la France se plaçait en troisième position de la consommation de benzodiazépines hypnotiques en 2015. Cette année-là, ce sont plus de 46 millions de boîtes qui ont été vendues dans les officines françaises (132). Les traitements pharmacologiques sont donc incontournables et c'est pourquoi nous commencerons par parler des principales molécules utilisées avant d'aborder les autres thérapeutiques. Bien qu'il semble évident de conseiller la prise de ces médicaments le soir, nous nous appuierons sur les résumés caractéristiques produits des spécialités commercialisées et les études de chronopharmacologie disponibles afin de confirmer cela.

### 2.1. Benzodiazépines hypnotiques et apparentées

Les benzodiazépines (dont la dénomination commune internationale se termine par le suffixe *-am*) et les molécules apparentées (zolpidem et zopiclone) sont les hypnotiques les plus prescrits [Tableau VIII]. Ils sont réservés aux insomnies sévères occasionnelles et transitoires, et leur prescription est limitée dans le temps à 4 semaines maximum. En réalité, il n'est pas rare que ces médicaments soient consommés pendant des durées nettement supérieures voire dans de trop nombreux cas, utilisés au long cours. La HAS rappelle pourtant dans son rapport de 2015 que l'objectif est la réduction de leur utilisation en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable (133). Ces molécules appartiennent toutes à la liste I des médicaments, excepté le zolpidem qui est en partie soumis à la réglementation des stupéfiants depuis 2017 en raison du risque d'abus, de mésusage ou encore d'utilisation détournée ou délictuelle dont il fait l'objet (134).

Les benzodiazépines partagent cinq propriétés communes, elles sont à la fois hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes. Elles agissent en se fixant au niveau de sites modulateurs présents sur des récepteurs canaux perméables aux ions chlorures, les récepteurs GABA de type A. Leur fixation augmente la fréquence d'ouverture des canaux chlorés induite par le GABA ce qui permet de potentialiser l'effet des transmissions inhibitrices gabaergiques et *in fine* de raccourcir la durée d'endormissement, d'allonger la durée du sommeil et de diminuer le nombre et la durée des éveils nocturnes. L'architecture du sommeil s'en trouve modifiée : la durée des stades 1 et 2 augmente, tandis que celle des stades 3, 4 et du sommeil paradoxal diminue. Le zolpidem et le zopiclone ont une structure chimique différente mais leur mode d'action est similaire. Ces molécules respectent davantage l'architecture du sommeil car elles ne modifient ni la durée du sommeil lent profond ni celle du sommeil paradoxal.

En fonction de leur durée d'action, elles sont classées en trois catégories (135) : à durée d'action courte (zolpidem et zopiclone), à durée d'action intermédiaire (lormétazépam et loprazolam), et enfin à longue durée d'action (estazolam et nitrazépam). Le choix de la molécule dépend de plusieurs critères dont le type d'insomnie (début, milieu ou fin de nuit) ou encore l'âge du patient (les courtes durées d'action sont par exemple à privilégier chez les personnes âgées) (136).

DCI	Noms commerciaux	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>
Estazolam	Nuctalon®	Non connue	17 heures
Lormétazépam	Noctamide® *	3 heures	10 heures
Loprazolam	Havlane®	1 heure	8 heures
Nitrazépam	Mogadon®	2 heures	30 heures
Zolpidem	Stilnox®	0,5 à 3 heures	2,4 heures
Zopiclone	Imovane®	1,5 à 2 heures	5 heures

Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques (temps pour atteindre la concentration maximale T<sub>max</sub>, demi-vie d'élimination T<sub>1/2</sub>) des benzodiazépines et apparentées d'après les RCP

*\*La commercialisation du Noctamide® 1 mg a été arrêtée en 2019 et celle du Noctamide® 2 mg en 2020, les génériques de ces spécialités sont toujours disponibles.*

Les principaux effets secondaires induits par ces molécules sont de la somnolence diurne (avec un risque d'augmentation des accidents de la route), une diminution des performances, des troubles mnésiques, des apnées respiratoires ou encore des chutes (notamment chez les sujets âgés). Lorsque l'utilisation perdure deux phénomènes peuvent être observés : la tolérance (c'est-à-dire qu'il devient nécessaire d'accroître les doses pour maintenir l'effet souhaité), et le risque de dépendance (physique et psychique).

Ces traitements doivent toujours être arrêtés progressivement, en raison du risque d'effet rebond (retour ou exacerbation de l'insomnie) et/ou du risque de syndrome de sevrage (apparition de nouveaux symptômes tels que de l'anxiété ou des hallucinations) observés en cas d'arrêt brutal.

A la vue des effets secondaires de ces médicaments et de leur absorption plutôt rapide par l'organisme il paraît logique de les prendre le soir [Tableau VIII]. Les RCP spécifient que la prise doit avoir lieu juste au moment du coucher. Idéalement, il faut recommander au patient d'avaler son cachet quand il se trouve dans son lit.

Les études de chronopharmacologie sont encore rares et souvent anciennes. Certaines ont par exemple montré une variation circadienne du nombre de récepteurs au GABA chez le rat (137), ou encore une différence dans l'absorption des benzodiazépines en fonction de leur horaire d'administration chez l'homme (42). Des études se sont aussi intéressées aux effets résiduels des apparentées aux benzodiazépines en fonction du moment de prise. Dans le cas du zopiclone, lorsque la prise a lieu au coucher l'impact délétère sur les facultés locomotrices et l'acuité mentale est minime le lendemain (138) ; pour le zolpidem, il a été observé qu'une prise trop tardive, c'est-à-dire après minuit, amplifie les effets indésirables ressentis le lendemain (139). Il est cependant difficile d'établir une conclusion générale car les données de chronopharmacodynamie sont issues d'un modèle animal et que cette famille d'hypnotiques possède des propriétés chronocinétiques inhomogènes. De plus, il existe d'importantes variations inter-individuelles.

## 2.2. Anti-histaminiques

Certains anti-histaminiques sont indiqués dans le traitement de l'insomnie transitoire [Tableau IX]. Parmi eux, seul le Donormyl® est disponible en vente libre, les autres sont listés (liste I). Le passage sur liste du Phenergan® n'est que très récent et remonte à janvier 2020, avant cette date, il était lui aussi accessible sans ordonnance. Les indications de ces médicaments se limitent aux insomnies transitoires et occasionnelles. Le traitement doit être le plus court possible et ne pas dépasser quelques jours tout au plus. Le Théralène® possède l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant (dès 3 ans pour la solution buvable et à partir de 6 ans pour les comprimés). L'Atarax® ne dispose pas d'AMM dans l'insomnie de l'adulte, mais il en possède une chez l'enfant. Il est réservé aux insomnies d'endormissement en second recours après échec des méthodes comportementales (chez les enfants de plus de 3 ans pour la forme buvable et chez les enfants de plus de 6 ans pour la forme comprimé).

DCI	Noms commerciaux	Tmax	T1/2
Alimémazine	Théralène®	Non connue	Non connue
Doxylamine	Donormyl®	2 heures	10 heures
Hydroxyzine	Atarax®	2 heures	13 à 20 heures *
Prométhazine	Phenergan®	1,5 à 3 heures	10 à 15 heures

Tableau IX : Paramètres pharmacocinétiques ( $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ) des anti-histaminiques hypnotiques d'après les RCP

*\* Cette durée est portée à 29 heures chez les sujets âgés.*

Ces molécules possèdent une action sédatrice mais présentent l'avantage de ne pas entraîner d'accoutumance comparativement aux benzodiazépines et apparentées. Elles sont en revanche fréquemment responsables de somnolence diurne ou d'effets atropiniques (constipation, bouche sèche, mydriase, ...) et c'est pourquoi la HAS déconseille leur utilisation chez les personnes âgées (113). Il est à noter que certaines de ces molécules (alimémazine et prométhazine) font l'objet d'un usage détourné à des fins récréatives. En 2016, l'ANSM a alerté les professionnels de santé sur ce phénomène, surtout constaté chez les adolescents et les jeunes adultes, afin de les mettre en garde (140). Il est aussi fréquent que ces traitements, notamment ceux disponibles sans ordonnance comme le Donormyl® soient utilisés de façon abusive. Une étude réalisée en France en 2013 a par exemple montré que parmi les consommateurs de ce médicament, plus de 7 sur 10, le prenaient quotidiennement alors que la notice stipule de limiter l'utilisation à 5 jours consécutifs au maximum (141). Enfin, le sirop Toplexil® contenant de l'oxomémazine est lui aussi parfois employé pour ses propriétés sédatrices alors que son indication se limite au traitement symptomatique des toux sèches (142).

Les RCP préconisent une prise 15 à 30 minutes avant d'aller au lit pour les spécialités Donormyl® et Phenergan®, et au moment du coucher pour le Théralène®. Le RCP de l'Atarax® ne fait pas état d'un moment privilégié de prise. Une étude de chronopharmacologie a montré qu'une administration de l'hydroxyzine au coucher permettait de conserver les effets recherchés tout en réduisant les effets secondaires comme la diminution du temps de réaction (143). Il n'existe pas à ce jour d'études concernant les autres molécules.

### 2.3. Mélatonine

Depuis quelques années les compléments alimentaires à base de mélatonine ont fleuri à l'officine. Deux spécialités en contenant possèdent le statut de médicament en France. Il s'agit tout d'abord du Circadin® qui en contient 2 mg et qui se présente sous la forme de comprimés à libération prolongée. Il est indiqué dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients âgés de 55 ans et plus, mais non remboursé car son efficacité est limitée d'après la HAS (144) [Tableau X]. Ce médicament bénéficie par ailleurs d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) depuis 2015 pour laquelle il existe un remboursement plafonné à 800 euros par an. Celle-ci concerne les enfants de 6 à 18 ans souffrant de troubles du rythme veille-sommeil associé à des troubles du développement et des maladies neuro-génétiques (syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse, troubles du spectre autistique). En 2020, un second médicament a obtenu une AMM, le Slenyto® [Tableau X]. Il se présente sous la forme de comprimés à libération prolongée et existe à différents dosages (1 mg et 5 mg de mélatonine). Il est indiqué dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, dans des cas bien particuliers. En effet, l'AMM n'est valable que chez les enfants présentant un trouble du spectre autistique et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène ont été vaines. Le Service Médical Rendu (SMR) est jugé important par la HAS, tandis que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est mineure.

La mélatonine est une hormone naturellement synthétisée par l'organisme à partir d'un acide aminé dit essentiel, c'est-à-dire uniquement apporté par l'alimentation, le tryptophane. Sa biosynthèse a lieu grâce à une suite de réactions enzymatiques (122). Le tryptophane est d'abord transformé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydrolase. Ce dernier est à son tour converti en 5-hydroxytryptamine (plus connue sous le nom de sérotonine) via une décarboxylase. Celle-ci subit une acétylation par la N-acétyl-transférase ce qui donne la N-acétylsérotonine, qui, sous l'action de la 5-hydroxy-indole-O-méthyltransférase aboutit à la mélatonine. La mélatonine agit en se fixant à des récepteurs mélatoninergiques (MT), notamment sur les sous-types 1 et 2 présents dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (123). Elle a un rôle dans l'induction du sommeil (122).

DCI	Noms commerciaux	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>
Mélatonine *	Circadin®	3 heures	3,5 à 4 heures
	Slenyto®	2 heures	3,5 à 4 heures

Tableau X : Paramètres pharmacocinétiques (T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>) des médicaments à base de mélatonine d'après les RCP

*\* La mélatonine est aussi prescrite sous forme de préparations magistrales non remboursables à des dosages inférieurs ou supérieurs.*

La toxicité de la mélatonine est limitée au regard de celle induite par les autres hypnotiques. Il s'agit d'une molécule bien tolérée, dont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les suivants d'après les RCP : sautes d'humeur, irritabilité, insomnie, cauchemars, céphalées, somnolence, douleurs abdominales, nausées, etc. Contrairement aux benzodiazépines, elle possède l'avantage de ne pas entraîner de dépendance (145). Cependant, les études de tolérance sur le long terme font aujourd'hui défaut.

Les effets de la mélatonine sur le rythme circadien dépendent de son heure d'administration : avance de phase lors d'une prise dans l'après-midi ou en soirée, retard de phase en cas de prise matinale ou à midi (123). Chez le volontaire sain, l'administration d'une dose de 5 mg de mélatonine à 21 heures a un impact plus important sur la propension au sommeil, par rapport à une prise à midi (123). Le RCP du Circadin® recommande d'ailleurs une prise 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Pour le Slenyto® la prise doit avoir lieu une demi-heure à une heure avant le coucher pendant ou après le repas. La mélatonine est rapidement éliminée par l'organisme. Les formes à libération immédiate seraient par conséquent utiles seulement dans les insomnies d'endormissement, contrairement aux formes à libération prolongée potentiellement intéressantes dans la réduction des éveils nocturnes et l'amélioration de la qualité globale du sommeil (145).

### 3. Traitements non pharmacologiques de l'insomnie

Les traitements non pharmacologiques devraient systématiquement être les traitements de premier choix de l'insomnie. En pratique ce n'est malheureusement pas le cas car ces méthodes sont peu développées et peu accessibles en France (113). Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : nombre limité de professionnels formés et méthodes onéreuses pour le patient. De plus, la plupart d'entre elles requièrent un accompagnement renforcé de la part des professionnels de santé (et donc beaucoup de temps) et un investissement important de la part des patients (et donc beaucoup de motivation et de patience avant d'obtenir des résultats). Il s'agit d'approches basées sur la restauration des rythmes biologiques, qui nécessitent que le patient modifie ses habitudes de vie en profondeur ainsi que ses connaissances sur le sommeil. Or, pour certains professionnels (médecins généralistes, équipes officinales), la prescription ou le conseil d'un remède (quel qu'il soit) est moins énergivore ; et l'ingestion de celui-ci représente une solution de facilité pour beaucoup de patients. Par ailleurs, le conseil officinal n'est pas rémunérateur. Pour toutes ces raisons, les traitements non pharmacologiques ne sont pas forcément retenus en priorité. La HAS a pourtant alerté sur la nécessité d'interrompre la prescription systématique de somnifères, notamment chez les seniors. En effet, les chiffres les concernant sont éloquentes : en 2012, environ un tiers des français de plus de 65 ans consommaient ces médicaments de façon chronique, sans que cela soit indiqué dans plus d'un cas sur deux (146).

### 3.1. Hygiène du sommeil

La HAS rappelle dans ses dernières recommandations que la prise en charge des insomnies repose avant tout sur des consignes d'hygiène du sommeil. Ces dernières sont des règles de bon sens pouvant paraître basiques, mais qui ne sont pourtant pas toujours bien respectées. Il est primordial de vérifier que celles-ci sont appliquées (136) :

- Dormir selon ses besoins individuels, pas davantage
- Eviter les siestes de plus d'une heure ou après 16 heures
- Adopter un rythme régulier avec des horaires de lever et de coucher constants
- Retarder l'heure de coucher pour les personnes âgées
- Limiter les nuisances environnementales (bruit, lumière)
- Veiller à ce que la température de l'endroit dédié au sommeil ne soit pas excessive
- Pratiquer une activité physique régulière et plutôt avant 17 heures
- Limiter la consommation d'excitants (caféine, nicotine, alcool)
- Proscrire les dîners trop lourds.

Ce n'est que si, et seulement si, ces conseils s'avèrent insuffisants dans la résolution de l'insomnie qu'un traitement médicamenteux est envisageable. Ces conseils seront développés de manière plus approfondie dans la partie sur le conseil à l'officine.

### 3.2. Techniques cognitivo-comportementales

Les techniques cognitivo-comportementales sont peu répandues en France bien qu'elles soient recommandées dans la prise en charge des insomnies chroniques. Il en existe plusieurs, certaines d'entre elles sont basées sur la modification des comportements (méthodes comportementales), d'autres sur la modification des pensées et des émotions (méthodes cognitives). La combinaison de ces deux approches donne lieu à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Des preuves scientifiques de son efficacité ont été apportées et pourtant ce type de thérapie n'est actuellement pas remboursé par la Sécurité Sociale.

#### 3.2.1. Méthodes comportementales (94,112)

##### ➤ Restriction du temps passé au lit

Conseiller de passer moins de temps dans son lit à une personne se plaignant de ne pas assez ou de mal dormir peut sembler curieux au premier abord. Et pourtant, cette technique s'avère probante. Elle a été développée dans les années 1980 par Spielman qui avait remarqué que les patients insomniaques avaient tendance à passer beaucoup de temps au lit pour tenter de compenser le déficit de sommeil, sans résultat. L'objectif de la technique est de faire correspondre au maximum le temps passé au lit et le temps réellement dormi afin d'améliorer l'efficacité du sommeil (pourcentage du temps de sommeil divisé par le temps passé au lit).

Le principe est le suivant :

- Pendant une semaine le patient note, sur un agenda du sommeil, le temps qu'il estime avoir dormi chaque jour. A l'issue de la semaine, l'efficacité de son sommeil est calculée et la moyenne hebdomadaire de son temps de sommeil permet de déterminer sa fenêtre de sommeil. *Par exemple, la moyenne du temps dormi est de 6 heures et la moyenne du temps passé au lit est de 9 heures. L'efficacité du sommeil est donc de 67% et la fenêtre de sommeil de 6 heures.*
- Après la période d'observation vient la pratique : le patient est autorisé à dormir seulement pendant une durée préalablement déterminée (sa fenêtre de sommeil). Il y a cependant plusieurs impératifs : le temps passé au lit ne doit pas être inférieur à 5 heures, l'heure de lever doit être constante (le patient la choisit selon ses préférences), les siestes sont proscrites.
- Au bout de 7 jours un bilan est fait, la seule variable ajustable est l'heure du coucher :
  - Si l'efficacité du sommeil ne s'est pas améliorée (inférieure à 80%), le patient se couche 15 à 20 minutes plus tard et se lève à la même heure.
  - Si l'efficacité du sommeil s'améliore (supérieure à 85%), le patient peut aller se coucher 15 à 20 minutes plus tôt tout en maintenant la même heure de lever.
- Des ajustements ont lieu toutes les semaines jusqu'à ce que l'efficacité du sommeil atteigne au moins 80 à 85% et que le patient se sente en forme en journée.

La mise en œuvre de cette méthode n'est pas évidente car elle modifie drastiquement les habitudes et peut être très éprouvante pour le patient en raison de la fatigue qu'elle entraîne dans un premier temps. Il est essentiel que le patient soit guidé et soutenu par un thérapeute.

Cette méthode améliore la qualité du sommeil en renforçant les processus homéostatique et circadien. Elle est souvent complétée par une seconde méthode comportementale : le reconditionnement positif au sommeil.

➤ Reconditionnement positif au sommeil (ou contrôle du stimulus)

Le patient insomniaque redoute souvent le moment du coucher et son lit est fréquemment associé à des émotions négatives (énervement, frustration, angoisse) ou encore à un état d'activation cérébrale qui sont autant d'éléments défavorables au sommeil. La méthode du contrôle du stimulus décrite par le chercheur américain Richard Bootzin vise au contraire à renforcer le lien entre les stimuli environnementaux (la chambre et le lit) et le sommeil par l'intermédiaire d'un conditionnement positif. Elle paraît simple en théorie, mais nécessite là encore le soutien d'un thérapeute.



Elle est basée sur le respect des six consignes suivantes :

- **Se réserver un temps de détente avant le coucher** (au moins une heure). Le but est d'éviter de provoquer un état d'activation cérébrale et de favoriser l'association entre les indices temporels de détente et le sommeil.
- **Aller au lit uniquement lorsque de la somnolence est ressentie**, et non pas juste de la fatigue, et surtout sans s'imposer des heures de coucher rigides. Cette stratégie permet généralement de réduire le temps d'endormissement.
- **Réserver le lit et la chambre à coucher uniquement au sommeil** (et à l'activité sexuelle). Le respect de cette règle est capital pour interrompre l'association entre le lieu dédié au sommeil et les activités de la journée (travail, télévision, repas, ...).
- **Si le sommeil ne survient pas dans les 15 à 20 minutes** (au moment du coucher ou au milieu de la nuit), **se lever et quitter la chambre**. Il est conseillé de faire une activité calme dans une autre pièce et de retourner au lit uniquement quand les signes de fatigue se font de nouveau sentir. L'objectif est là encore de casser l'association entre la chambre à coucher et l'insomnie.
- **Se lever à la même heure tous les jours** (week-end inclus), sans se préoccuper du nombre d'heures de sommeil. Ce comportement régularise le cycle veille-sommeil et augmente la pression de sommeil pour que le sommeil de la nuit suivante soit efficace.
- **Eviter de faire la sieste** dans la mesure du possible afin de ne pas diminuer la propension au sommeil. Une sieste courte est toutefois possible si elle ne nuit pas à l'endormissement le soir.

Le patient doit savoir faire preuve de persévérance, en respectant strictement ces consignes il peut escompter des résultats au bout de quelques semaines.

Afin d'aider le patient à assimiler l'importance de ces consignes et de le motiver dans leur réalisation, le médecin peut utiliser un outil simple, l'ordonnance comportementale [Figure 41]. Certains patients sont assez réticents à l'idée de sortir d'une consultation sans ordonnance. L'ordonnance comportementale semble être un bon compromis car il s'agit d'une prescription ressemblant en tout point sur la forme à une ordonnance classique mais ne contenant aucun médicament, juste des conseils d'hygiène.

**Docteur Françoise Lendormie**  
-----  
Dodologue  
CO: 733 25567  
RPPS: 90000300242  
-----  
*Attachée à l'Hôpital du Bon Sommeil  
Membre de l'European Sleep Research Society  
Membre de la Société Française de Recherche sur le Sommeil*

**Bernard Dupont**  
**Le 15 mai 2017**

- Horaire de lever : 6 h 00
- Horaire de coucher : Minuit
- En cas de réveil la nuit :
  - o ne rester pas au lit plus de 20 minutes (environ : ne pas regarder l'heure),
  - o se lever et faire l'activité suivante : lire dans le salon
  - o Se recoucher quand les signaux de sommeil réapparaissent (yeux qui piquent, bâillements,...)
- Ne pas faire de sieste en journée (ou moins de 20 minutes)

**A appliquer chaque jour de la semaine y compris week-end et fériés**

Figure 41 : Exemple d'ordonnance comportementale (94)

### 3.2.2. Thérapie cognitive (112)

La thérapie cognitive va pointer du doigt et faire prendre conscience au patient :

- **Les attentes irréalistes vis-à-vis de son sommeil** : « *Il faut absolument que je dorme 9 heures tous les jours pour être en forme le lendemain* ».
- **Les conceptions erronées sur les causes de son insomnie** : « *Mon insomnie est due à un déséquilibre hormonal, impossible à régler* ».
- **L'amplification des conséquences de l'insomnie** : « *Si je dors mal cette nuit, je serai incapable de faire mon travail demain* ».
- **Les croyances à propos de l'utilité de certains de ses comportements** : « *Si je n'arrive pas à dormir, la meilleure chose à faire est de rester au lit* ».

Pas à pas, elle vise à faire assimiler au patient les grands principes suivants :

- **Garder des attentes réalistes envers son sommeil** :
  - Chaque individu a des besoins de sommeil qui lui sont propres, et tout le monde n'a pas besoin de dormir 8 heures chaque nuit.
  - Les éveils nocturnes sont physiologiques et ne doivent pas être source d'inquiétudes car la plupart du temps ils sont inconscients et très brefs.
- **Ne pas forcer le sommeil** :
  - Même avec la meilleure volonté du monde le sommeil ne se déclenche pas sur commande.
  - Néanmoins, une attitude de « lâcher-prise » et certaines circonstances sur lesquelles le patient peut intervenir favorisent le sommeil.
- **Revoir les causes de l'insomnie** :
  - Elle est multifactorielle.
  - Il est possible d'agir sur certains facteurs, mais il faut aussi accepter que certains d'entre eux ne sont pas modifiables.
- **Ne pas accorder trop d'importance au sommeil** :
  - Calculer le nombre d'heures à dormir en fonction de l'impératif de réveil du matin est source d'angoisse et de frustration.
  - En cas de réveil nocturne, il vaut mieux éviter de regarder l'heure.
- **Eviter de dramatiser les conséquences des difficultés de sommeil** :
  - L'insomnie n'est pas agréable mais elle ne met pas en jeu le pronostic vital.
  - Relativiser : la fatigue ressentie n'est pas exclusivement due à l'insomnie.
- **Développer une tolérance au manque de sommeil** :
  - Se priver de certaines activités (sociale ou sportive) ou ne pas tenir ses engagements (scolaire ou professionnel) après une mauvaise nuit (ou par anticipation d'une mauvaise nuit) peut s'avérer contre-productif et même entretenir l'insomnie.
  - Maintenir son emploi du temps malgré une insomnie, quitte à faire quelques ajustements, participe à l'équilibre et à l'épanouissement personnel.

### 3.3. Techniques alternatives et complémentaires

#### 3.3.1. Luminothérapie (113,147,148)

La luminothérapie consiste à exposer de façon régulière un individu à une source artificielle de lumière blanche afin de traiter certains troubles. Elle est par exemple proposée dans la prise en charge de la dépression saisonnière (due au manque de lumière naturelle en période hivernale). Des séances de luminothérapie pourraient être intéressantes dans les insomnies. Chez les personnes peinant à s'endormir le soir, l'exposition à une lampe de luminothérapie tôt le matin permettrait d'induire le sommeil plus tôt dans la soirée. A l'inverse, son utilisation en soirée contribuerait à décaler l'endormissement chez les personnes s'endormant très tôt. Pour que des effets positifs aient lieu l'intensité de la lumière doit être élevée (environ 10 000 lux) et suffisamment longue (une trentaine de minutes). Enfin, lors de la séance, il est possible de faire une autre activité (prendre son petit-déjeuner, lire, ...) tant que la lampe se situe à une distance suffisamment proche du visage (30 centimètres environ).

#### 3.3.2. Autres méthodes (94,112,113)

Aujourd'hui de plus en plus de patients sont attirés par des méthodes alternatives (yoga, acupuncture, sophrologie, ...) pour prendre soin de leur santé. On peut même parler de véritable engouement. Les techniques alternatives n'ont pas d'effet reconnu sur l'insomnie chronique lorsqu'elles sont employées de façon isolée. En revanche, elles s'avèrent bénéfiques quand elles sont utilisées en complément des techniques cognitivo-comportementales.

##### ➤ Méditation ou pleine conscience

La méditation ou pleine conscience est une technique qui consiste à focaliser intentionnellement son attention sur les expériences (sensations, pensées, émotions) éprouvées à l'instant présent, sans tentative de contrôle et sans jugement.

##### ➤ Relaxation

Les techniques de relaxation reposent sur des exercices de respiration, de détente musculaire, ou encore d'imagination mentale. Elles ont pour objectif de réduire le stress et l'anxiété qui s'opposent au sommeil.

Plusieurs techniques existent, par exemple :

- **La relaxation progressive** : le patient effectue des exercices dans lesquels il contracte et décontracte successivement plusieurs zones musculaires afin d'atteindre un état de détente.
- **Le training autogène** : le patient se place en position allongée et se concentre sur différentes sensations (pesanteur, chaleur) au sein de son corps (muscles, organes) via un travail de visualisation mentale.
- **Le biofeedback** : grâce à des capteurs et à un ordinateur, le patient visualise son rythme cardiaque en temps réel et apprend à le réguler en utilisant des techniques de respiration telle que la cohérence cardiaque.

➤ Hypnose

L'hypnose est un état de conscience particulier, entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion (149). Des méthodes d'auto-hypnose permettent au patient d'accéder à un état de bien-être et donc d'entrer dans le sommeil plus facilement. L'hypnothérapie a également un intérêt dans la prise en charge de certaines comorbidités génératrices d'insomnie, par exemple les douleurs chroniques.

### 3.3.3. Conclusion

L'acquisition de ces méthodes doit se faire grâce à l'aide d'un professionnel formé. Une fois apprises, elles peuvent être pratiquées en autonomie par le patient chez lui, par exemple avant le coucher. Des vidéos en ligne ou applications peuvent aussi être un support pour guider le patient dans leur réalisation. Toutefois, la vigilance doit être accrue car ces techniques sont parfois proposées par des pseudo-thérapeutes non reconnus et malveillants qui profitent du phénomène de mode. Par ailleurs, certaines entreprises vantent les mérites d'objets connectés divers et variés qui promettent d'améliorer le sommeil de leurs utilisateurs. Parmi eux, on trouve notamment des bracelets qui mesurent les battements cardiaques, des matelas qui enregistrent les mouvements, etc. Malheureusement, peu d'entre eux s'avèrent réellement utiles. Là encore la méfiance doit être de mise car ils risquent au contraire de pousser l'individu à utiliser des écrans le soir ou de générer chez lui une anxiété de performance liée au sommeil (150).

## 4. Conseils à l'officine

### 4.1. Prise en charge des insomnies à l'officine

Le pharmacien est un professionnel de santé facilement accessible (disponible du lundi matin au samedi soir sans rendez-vous et partout sur le territoire grâce à un maillage officinal dense) qui a un rôle important à jouer dans la prise en charge des insomnies. En effet, au quotidien, il délivre d'une part les hypnotiques (prescrits par les médecins), et de l'autre il répond à de nombreuses demandes spontanées de patients se plaignant de mal dormir ou d'être fatigués. Ces deux situations devraient toujours être l'occasion d'échanger avec le patient au sujet de son sommeil ; elles ne devraient jamais se limiter à la simple délivrance de l'ordonnance ou à la vente d'un quelconque produit sans recommandations ni conseils.

#### 4.1.1. Délivrance d'une ordonnance (151)

Lorsque le pharmacien délivre des hypnotiques sur prescription médicale, en plus de s'assurer de la conformité de l'ordonnance, il doit aussi indiquer au patient les modalités de prise de son médicament, l'avertir de ses potentiels dangers, mais aussi lui rappeler des conseils de base d'hygiène du sommeil.

En cas de prescriptions répétées, notamment de benzodiazépines ou de molécules apparentées, il peut aussi tenter d'ouvrir le dialogue en posant des questions telles que :

- « *Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?* »
- « *Avez-vous retrouvé un sommeil de qualité grâce à lui ?* »
- « *Envisageriez-vous de l'arrêter un jour ?* »

En fonction du cas de figure, il faudra adapter son discours. Si le patient n'envisage pas de se passer de son médicament, le rôle de l'équipe officinale est tout de même de le sensibiliser à l'intérêt de l'arrêt en lui rappelant brièvement les risques encourus et en insistant surtout sur les bénéfices pour sa santé.

Si le patient est hésitant, il est possible de renforcer son désir d'arrêt en lui faisant peser le pour et le contre via des questions ouvertes, par exemple :

- « *Que redoutez-vous en cas d'arrêt de votre hypnotique ?* »
- « *Quels avantages pourriez-vous espérer en cas d'arrêt ?* »

Enfin, si le patient est d'accord avec l'idée d'arrêter, il faut le soutenir et l'accompagner dans sa démarche (bien entendu, cela se fait via un protocole d'arrêt déterminé par le prescripteur).

#### 4.1.2. Demande spontanée

Face à un patient se présentant à la pharmacie pour des problèmes de sommeil ou de fatigue, le pharmacien (et plus généralement l'équipe officinale) doit tout d'abord s'intéresser à lui en lui posant des questions. En voici quelques exemples :

- « *Depuis combien de temps avez-vous des difficultés à dormir ?* »
- « *Avez-vous du mal à vous endormir ? Vous réveillez-vous en cours de nuit ou bien plus tôt par rapport à votre réveil ?* »
- « *Est-ce que ces troubles ont un impact négatif sur votre journée ?* »
- « *Disposez-vous d'un lieu confortable pour dormir ?* »
- « *Quel est votre rythme de vie (travail, sport) ? Quelles sont vos habitudes avant de vous coucher (repas, écrans, tabac) ?* »
- « *Prenez-vous des médicaments pour un autre problème de santé ? Et pour le sommeil avez-vous déjà pris ou prenez-vous quelque chose ?* »

Le conseil officinal présente toutefois ses limites et il faudra dans certains cas rediriger le patient. Un patient chez qui le problème est chronique, qui présente des comorbidités, ou qui est âgé ou polymédiqué doit être systématiquement orienté chez son médecin traitant. Le pharmacien se cantonnera à la prise en charge des insomnies occasionnelles (152).

#### 4.2. Conseils sur les comportements et les habitudes de vie (79,94,112)

De simples conseils peuvent améliorer significativement la qualité de vie d'un patient se plaignant d'insomnie. Certaines d'entre elles paraissent extrêmement simples, mais modifier des habitudes prises depuis longtemps n'est jamais chose aisée. Pourtant, comme nous l'avons vu dans la partie sur la physiopathologie, le mélange de croyances vis-à-vis du sommeil ainsi que de mauvaises habitudes et comportements pérennisent l'insomnie. Il est illusoire de prétendre changer intégralement le mode de vie du patient, mais, au comptoir, l'équipe officinale peut tout de même lui suggérer des pistes et lui délivrer des conseils « pratiques » facilement intégrables à son quotidien. Pour certains d'entre eux, il ne s'agira que de redites car ils ont déjà été évoqués dans les parties précédentes. Ces conseils visent essentiellement à renforcer le rythme veille-sommeil.

Tout d'abord, **se lever à heures fixes chaque jour**, est un élément déterminant dans la synchronisation et la stabilisation des rythmes circadiens. L'insomniaque doit absolument éviter de traîner dans son lit, ce qu'il a tendance à faire après une mauvaise nuit, espérant compenser les heures perdues le matin. S'il se rendort, le délai d'endormissement de la nuit suivante risque d'être allongé. Cette habitude est l'une des pires car elle dérègle complètement le sommeil et renforce l'insomnie. L'horaire du coucher est quant à elle moins problématique, même si des écarts trop importants d'un jour à l'autre ne sont évidemment pas conseillés.

Si bien dormir est nécessaire pour passer une bonne journée, **la qualité de la veille** est également importante pour bien dormir. Certaines personnes ont la fâcheuse habitude de se lever au dernier moment avant de partir pour leur journée. Au contraire, s'accorder un temps rien qu'à soi et suffisamment long (environ 30 minutes) le matin est essentiel afin que la journée démarre positivement (étirements, méditation, petit-déjeuner au calme, ...) et non pas dans le stress, élément très perturbateur du sommeil. Si le patient ressent de la fatigue dès le matin et qu'il ne parvient pas à se dégager assez de temps avant d'entamer sa journée, il doit essayer de se coucher plus tôt. On peut aussi lui conseiller de préparer sa matinée dès le soir (tenue vestimentaire, table du petit-déjeuner). Chez le patient insomniaque, un conseil de simple bon sens est d'éviter la prise d'excitants dès le début d'après-midi et jusqu'au soir ; exit donc le café, le thé, le cola ou l'alcool. Quant à la question du bénéfice d'une sieste ou non, la réponse est strictement individuelle. De manière générale une sieste trop longue ou trop tardive décale l'heure d'endormissement. Toutefois, la sieste peut aussi être nécessaire au fonctionnement de certaines personnes afin de leur permettre d'être en forme jusqu'au soir. Tant que la sieste ne nuit pas à la qualité du sommeil, elle peut donc être pratiquée. Des siestes courtes, de moins de 20 minutes, sont plutôt conseillées. En journée il est aussi préférable d'éviter de faire certaines activités dans son lit (travailler, manger, regarder un film ou une série, ...) car il est primordial que le lit soit dédié au repos. Le déroulement de la soirée est également très important pour que la nuit soit qualitative. Il faut veiller à ne pas dîner juste avant d'aller se coucher et à ne pas consommer d'aliments trop riches et difficiles à digérer. Être capable de faire une pause le soir, c'est-à-dire arrêter les activités stimulantes et tâches quotidiennes à partir d'une certaine heure (après 21 heures par exemple, ne pas se mettre à faire du sport, du ménage, du travail scolaire, ...) permet de favoriser un retour au calme. La mise en place de rituels avant le coucher peut aider certaines personnes à atteindre un état mental propice au sommeil. Il peut s'agir de choses toutes simples, par exemple : tamiser l'éclairage, boire une infusion, se mettre en pyjama, se brosser les dents, fermer les rideaux, lire quelques pages d'un livre, faire des exercices doux de respiration, mettre son téléphone portable en « mode silencieux », etc.

Le **repérage des signaux du sommeil** est un indice qui doit inviter le sujet à aller se coucher dans les plus brefs délais : bâillements, yeux qui piquent, paupières qui clignent, nuque lourde, impression de ralentissement et de torpeur, sensation de refroidissement, frissons, etc. Ces signes ne sont pas forcément perçus par un patient insomniaque, ou alors ils sont souvent contournés par obligation (travail à terminer, enfants à gérer, ...). Si au moment de s'installer au lit les idées fusent dans son cerveau ou qu'il est envahi par des préoccupations, on peut lui conseiller de noter ses pensées sur un papier afin de les évacuer et de revenir dessus seulement le lendemain.

Les réveils nocturnes sont souvent très mal vécus par les patients insomniaques. Ils ont tendance à scruter l'heure pour voir combien de temps il leur reste avant de se lever (« *Il ne me reste plus que 2 heures de sommeil, il faut que je me rendorme et vite* »).



Or, ce comportement est contre-productif car il met une pression sur l'individu et augmente son angoisse. **Apprendre à gérer ces éveils nocturnes** pour réussir à ne plus les vivre de façon négative est essentiel. Cela passe par des conseils élémentaires, comme tout simplement le fait de ne pas regarder son réveil la nuit. Bien que la plupart des éveils nocturnes soient normaux et brefs, si jamais ils durent plus d'une dizaine de minutes, il vaut mieux quitter le lit, et si possible changer de pièce de façon à se changer les idées. Rester dans le lit ne fait qu'accentuer l'énervement et le stress. Les activités à privilégier sont les activités calmes (lecture, écoute de musique douce) dans un environnement apaisant (faible luminosité), en évitant de préférence les écrans.

Il faut expliquer au patient que la clé repose sur la **régularité du rythme de vie**. Outre le fait de s'imposer des horaires de lever constants, plus généralement, adopter un mode de vie régulier avec des heures de repas, de travail ou même de loisirs, identiques d'un jour à l'autre, est fondamental pour une bonne santé. A l'inverse, des horaires fluctuants ont tendance à stresser l'organisme et accentuer la fatigue. L'utilisation des synchroniseurs peut donc être bénéfique dans la prise en charge des insomnies. Tout d'abord, l'exposition à la lumière naturelle dès le matin renforce la synchronisation de l'horloge biologique et donc le sommeil. On peut conseiller au patient d'ouvrir ses volets dès l'aube, de sortir à l'extérieur en matinée (marcher pour se rendre à son travail, sortir son animal de compagnie). Les personnes travaillant ou étudiant dans un lieu fermé ou sombre peuvent quant à elles profiter de la pause méridienne pour s'aérer une vingtaine de minutes (en particulier en hiver quand il fait nuit tard le matin et tôt le soir). Ensuite, il est important de se dépenser car la pratique d'une activité physique renforce les rythmes circadiens. Il ne s'agit pas forcément de faire du sport de façon intensive, même des activités d'intensité modérée (comme bricoler ou faire du jardinage) sont bénéfiques. De plus, les activités sociales agissent également sur l'horloge biologique. Des horaires d'école ou de travail répétitifs la synchronisent. Au contraire, des horaires irréguliers (horaires décalés, travail de nuit) ou encore des situations dans lesquelles il n'y a pas forcément d'obligations sociales (chômage, retraite) favorisent la perte des repères temporels et donc la désynchronisation des rythmes et du sommeil. On peut conseiller à une personne âgée qui se plaint de s'endormir très tôt devant sa télévision, de s'inscrire à une activité qui la tiendra éveillée le soir (par exemple un club de jeux). A l'opposé, pour motiver un adolescent qui a du mal à se lever on peut conseiller la pratique d'une activité sportive qui lui plait le matin. La prise de repas à heures fixes est aussi un facteur qui synchronise l'horloge. A l'inverse, manger à des heures aléatoires génère des dérèglements métaboliques (diminution de sécrétion de leptine, augmentation de la glycémie, résistance à l'insuline).

Enfin, en cas d'amélioration de la qualité du sommeil, il est possible d'assouplir quelques règles comme l'heure du lever dans la limite du raisonnable (pas plus de 2 heures de décalage et pas plus d'une fois par semaine).

#### 4.3. Conseils sur l'environnement de sommeil

##### ➤ Chambre et literie (79,153,154)

Idéalement, il faut pouvoir disposer d'un endroit spécialement dédié au sommeil. La pièce doit être apaisante (couleurs douces, décoration simple et épurée). Dans la mesure du possible, les équipements informatiques et appareils électroniques ne doivent pas se trouver dans la chambre. Par ailleurs, les études scientifiques ont démontré le lien entre literie de qualité et bon sommeil. Il est recommandé de changer complètement sa literie, c'est-à-dire matelas et sommier, au minimum tous les dix ans. Le sommier doit être ferme et le matelas adapté à la corpulence du sujet. Son choix est très personnel, il faut avant tout se sentir confortable, certains apprécient un matelas moelleux tandis que d'autres sont plus à l'aise sur un matelas ferme. L'oreiller doit permettre l'alignement de la tête et du cou. Il est aussi essentiel d'entretenir sa literie, en maintenant une température d'environ 18°C dans la chambre, en aérant son lit, et en changeant fréquemment les draps et taies d'oreiller.

##### ➤ Lumière et écrans

L'obscurité complète est recommandée pour dormir, même si là encore les goûts personnels sont variables (certaines personnes sont dérangées par la moindre source lumineuse tandis que d'autres préfèrent dormir les volets ouverts car elles apprécient être réveillées par la lumière du jour) (79). Chez des personnes se plaignant d'insomnie on conseille plutôt d'éteindre toutes les lumières de la chambre (y compris les lumières parasites comme les témoins lumineux ou les écrans de veille) et de fermer complètement les volets et les rideaux (154). Des masques de nuit occultants peuvent aussi être utilisés.

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) a reconnu en 2019 le lien entre lumière artificielle et perturbation du rythme veille-sommeil. Elle recommande notamment de limiter l'exposition à la lumière riche en bleu émanant des dispositifs à LED (les écrans notamment) avant le coucher et pendant la nuit. Les enfants et adolescents y sont plus sensibles car la capacité de filtration de leurs yeux est inférieure à celle des adultes (155). Le problème avec les écrans est que leur temps d'utilisation est rarement défini à l'avance. Les activités proposées sont tellement diversifiées qu'elles sont capables de satisfaire et de captiver un public toujours plus large. Il est donc très facile de se faire piéger en cliquant de lien en lien sans réussir à s'arrêter. L'usage abusif des écrans est un phénomène de société qui touche les adultes et les enfants. Or, cette utilisation excessive a tendance à se faire au détriment d'autres activités comme l'activité physique, les interactions sociales ou encore le sommeil. Le soir il est bon de mettre en place un « **couvre-feu digital** » (156), c'est-à-dire de parvenir à se couper complètement des écrans un certain laps de temps avant le sommeil. Cela permet de se mettre dans une bulle, de se recentrer sur ses sensations et d'éviter l'exposition à la lumière bleue. De plus en plus d'écrans proposent

des modes nocturnes qui abaissent le niveau de lumière bleue émis grâce à des filtres. Toutefois ces systèmes n'évitent pas l'hyperstimulation intellectuelle liée aux contenus regardés. L'ANSES rappelle également que leur efficacité sur la préservation des rythmes biologiques n'est pas prouvée à ce jour (155). D'autres dispositifs existent, par exemple des lunettes anti-lumière bleue, mais là encore l'ANSES se montre sceptique car leur efficacité est variable selon elle. Avant de se coucher, l'idéal est donc de mettre son téléphone en « mode avion » afin de ne pas être réveillé par un appel ou un message. On peut aussi conseiller au patient d'utiliser un réveil classique afin d'éviter la tentation de le consulter la nuit.

➤ Bruit (79,154)

Les bruits nocturnes n'affectent pas tous les individus de la même façon (par exemple, certaines personnes sont systématiquement réveillées en cas d'orage, tandis que d'autres se lèveront en disant qu'elles n'ont rien entendu). Pour certaines personnes, les bruits ont même un caractère rassurant et le silence est au contraire source d'angoisse. Il est tout de même admis que le bruit peut altérer la qualité du sommeil même sans réveiller le sujet. La polysomnographie montre que le bruit accroît les mouvements, les phases de veille et de stade 1 ; et diminue la durée du sommeil lent profond. Les recommandations vont donc dans le sens de limiter au maximum les nuisances sonores. Idéalement, les chambres ne doivent pas donner sur la rue et le double vitrage est à privilégier. En cas d'environnement bruyant, des bouchons d'oreille peuvent être conseillés pour atténuer le bruit.

➤ Température (79,94)

Comme pour le bruit, les préférences concernant la température de la chambre sont avant tout une affaire personnelle. Des études ont tout de même montré que des températures trop fraîches ou trop chaudes avaient un impact négatif sur le maintien du sommeil. De manière générale, la température recommandée se situe entre 18°C et 20°C.

➤ Co-sleeping

Partager sa chambre ou son lit avec une autre personne peut parfois s'avérer compliqué. Voici quelques conseils basiques pour que les deux parties s'y retrouvent (79) :

- Communiquer sur les habitudes de chacun, savoir faire preuve de souplesse, si chacun fait un pas vers l'autre un équilibre peut être facilement trouvé.
- Utiliser un lit jumeau pour ne plus pâtir des mouvements de l'autre.
- Être capable de faire chambre à part quand c'est possible, lorsque la gêne n'est plus supportable (par exemple en cas de ronflements très importants).

On déconseillera à un insomniaque d'accueillir son ou ses animaux domestiques dans sa chambre la nuit car ils peuvent aussi être source de dérangement (mouvements, bruits).

#### 4.4. Conseils spécifiques

En plus des conseils généraux précédemment développés et valables dans tous les cas, voici quelques conseils supplémentaires adaptés à des catégories spécifiques de personnes afin qu'elles aient un bon rythme de sommeil.

##### ➤ Conseils aux parents

##### Conseils aux parents d'un bébé (157) :

- Jusqu'à 6 mois faire dormir le bébé avec les parents, mais pas dans le lit parental
- Coucher le bébé sur le dos dans un berceau ou un lit de petite taille contenant un matelas ferme, sans oreiller ni couette (préférer un sur-pyjama ou une gigoteuse)
- Coucher le bébé dès les premiers signes de fatigue (frottement des yeux, regard dans le vide, bâillements à répétition, tête qui dodeline)
- Ne pas fumer à proximité de lui
- Instaurer un rituel de coucher mais laisser le bébé s'endormir par lui-même
- En cas de réveil nocturne ne pas intervenir de manière immédiate
- Distinguer le jour et la nuit : ouvrir les volets dès le matin, laisser de la lumière lors des siestes, utiliser un éclairage tamisé pour le nourrir la nuit
- Stimuler le bébé quand il a bien dormi
- Maintenir au maximum des horaires réguliers (coucher, lever, repas, siestes).

##### Conseils aux parents d'un enfant (157,158) :

- Avoir un rituel de coucher sans s'éterniser (histoire, câlins, berceuses)
- Ne pas surcharger le lit de peluches ou de jouets
- Eviter les boissons caféinées type cola
- Favoriser les activités en plein air la journée
- Réduire la luminosité avant le coucher, privilégier l'obscurité la nuit
- Limiter le temps d'exposition aux écrans, interdire leur utilisation dans la chambre.

En 2008, le psychiatre Serge Tisseron a imaginé la règle « 3-6-9-12 » pour guider les parents dans la gestion de l'utilisation des écrans par leurs enfants. Celle-ci a été reprise depuis 2011 par l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) (159). Les grands principes sont les suivants :

- De 0 à 3 ans : pas d'écrans du tout
- Entre 3 et 6 ans : utilisation possible sous étroite surveillance des parents mais aucun écran personnel (c'est-à-dire ni télévision, ni console, ni ordinateur dans la chambre)
- Entre 6 et 9 ans : utilisation autonome possible avec limite de temps préalablement fixée par les parents
- A partir de 9 ans initiation à internet ; à partir de 12 ans utilisation autonome d'internet possible.

➤ Conseils aux adolescents (160)

- Eviter l'utilisation des écrans tard le soir et dans le lit, couper le téléphone la nuit
- Faire ses devoirs directement en rentrant du collège/lycée, pas jusqu'au moment du coucher, favoriser les activités calmes à ce moment (lecture, musique)
- Diminuer l'intensité lumineuse dans la chambre le soir, s'exposer à la lumière le matin
- Se lever à une heure raisonnable le week-end, ne pas rester au lit après 10 heures
- Privilégier une activité sportive en journée et non le soir
- Avoir une alimentation saine, des heures de repas régulières, éviter tabac et alcool
- Eviter les siestes tardives pour récupérer d'une soirée ou d'une nuit blanche
- En cas de difficultés de sommeil, en parler à sa famille et à un professionnel le cas échéant ; ne pas s'auto-médiquer.

➤ Conseils aux femmes enceintes (161)

- Dormir sur le côté gauche, surélever le lit au niveau des pieds
- Répartir les apports hydriques sur la journée, éviter de boire durant les heures précédant le coucher, uriner avant d'aller dormir
- En cas d'envie intense de dormir en journée essayer de se changer les idées en pratiquant une activité physique adaptée (marche, natation)
- Eviter les siestes longues et après 15 heures.
- Parler de ses difficultés, ne pas prendre de médicaments par soi-même.

➤ Conseils aux personnes alitées (162)

- Remplacer l'activité physique régulière par des séances de kinésithérapie
- La journée, veiller à ce que la chambre soit bien éclairée en ouvrant les volets et/ou en utilisant un éclairage artificiel suffisamment intense
- Si c'est possible, regarder la télévision dans une position assise au fauteuil ou semi-assise dans le lit, mais en évitant la position allongée.

➤ Conseils aux personnes âgées (162)

- Ne pas se coucher trop tôt « parce qu'il est l'heure »
- Se lever à heures régulières et bouger dès le matin (activité physique adaptée ou simple mobilisation en fonction des possibilités)
- S'exposer à la lumière en sortant à l'extérieur dans la mesure du possible
- Consommer des féculents au dîner
- Prendre conscience que le sommeil évolue avec l'âge
- En cas de difficultés consulter son médecin, ne jamais prendre ou arrêter un médicament sans avis médical.

Hormis l'information orale délivrée aux patients, l'officine de pharmacie est aussi un endroit où peuvent être relayés des campagnes de sensibilisation et des messages de prévention à l'égard du public [Figure 42].

**Être senior et mieux dormir**

→ Retrouver un sommeil de qualité

→ Arrêter les somnifères

**C'EST POSSIBLE !**

**J'ai du mal à dormir**

Le sommeil évolue tout au long de la vie

Avec l'âge, il est normal que votre sommeil se modifie : plus entrecoupé, moins profond

Vous pouvez l'améliorer par des moyens simples, sans médicament

**Je prends des somnifères**

Attention ! Ce ne sont pas des médicaments anodins

Ils ont souvent des effets indésirables (troubles de la mémoire, chutes, dépendance...)

Ils induisent un sommeil moins réparateur que le sommeil naturel

Leur efficacité diminue au fur et à mesure du temps

**Les troubles du sommeil,**

**→ parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien**

Rendez-vous sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) & facebook

Avec la participation de

HAS  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ministère de la Santé  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

© Haute Autorité de Santé

Figure 42 : Exemple de campagne d'information à destination des seniors réalisée par la HAS en 2012 (163)

## 4.5. Produits-conseils

Quand les conseils d'hygiène ne suffisent pas à régler un problème de sommeil, des produits disponibles en pharmacie sans ordonnance, peuvent être proposés. La HAS estime qu'ils ont tout à fait leur place dans la prise en charge des insomnies occasionnelles. En effet, même si certains n'ont qu'un effet placebo, ils peuvent tout de même aider les patients, et qui plus est, leur dangerosité est limitée (113). Ces produits-conseils pourraient aussi représenter des alternatives intéressantes dans la prise en charge des insomnies chroniques et ainsi éviter le recours trop systématique aux benzodiazépines et apparentées.

### 4.5.1. Phytothérapie

La consommation de plantes présente plusieurs avantages : elle n'entraîne pas de dépendance et ne perturbe pas les phases du sommeil (164). Plusieurs plantes sont traditionnellement employées dans le traitement des insomnies. Les plus couramment utilisées sont répertoriées ci-dessous [Tableau XI]. On leur prête des vertus sédatives et anxiolytiques. Elles peuvent être utilisées de diverses manières (tisanes, gélules de poudre de plantes, ou encore extraits de plantes fraîches standardisés, ...), seules ou en association. Leur emploi nécessite les conseils avisés d'un professionnel car certaines d'entre-elles présentent des contre-indications ou interagissent avec d'autres médicaments.

Nom français	Nom latin	Famille botanique	Partie utilisée
Aubépine	<i>Crataegus oxyacantha</i>	Rosacées	Sommité fleurie
Echscholtzia	<i>Eschscholtzia californica</i>	Papavéracées	Partie aérienne
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	Lamiacées	Feuille
Passiflore	<i>Passiflora incarnata</i>	Passifloracées	Partie aérienne
Valériane	<i>Valeriana officinalis</i>	Valérianacées	Racine, rhizome

Tableau XI : Exemples de plantes couramment utilisées dans les insomnies (164)

En plus de ces plantes majeures, d'autres plantes sont également indiquées (griffonia, houblon, ...). Leur sélection se fait en fonction du contexte, par exemple (165) :

- Passiflore, valériane : chez une personne anxieuse
- Griffonia : en cas de symptômes dépressifs
- Echscholtzia : en cas de sommeil agité, de cauchemars, d'horaires décalés
- Aubépine : s'il y a des palpitations, de la tachycardie
- Mélisse : en cas de troubles digestifs, de spasmes ou de douleurs abdominales
- Houblon : dans les bouffées de chaleur liées à la ménopause.

En cas d'insomnie d'endormissement la prise doit avoir lieu 1 à 2 heures avant le coucher, s'il y a des éveils nocturnes ou un réveil matinal précoce, la prise se fait 15 à 30 minutes avant. Si le patient peine à la fois à s'endormir et se réveille la nuit ou très tôt le matin, le traitement se prend en deux prises, une en début de soirée et une avant le coucher.

#### 4.5.2. Aromathérapie (166,167)

Plusieurs huiles essentielles possédant des propriétés relaxante, calmante ou sédative peuvent être conseillées en cas d'insomnie. Elles sont à utiliser avec prudence et donc seulement sur les conseils d'un professionnel de santé formé. Leur utilisation peut être interdite dans certains cas (patients allergiques, asthmatiques ou épileptiques, femmes enceintes ou allaitantes, jeunes enfants). La voie d'utilisation (orale, cutanée, inhalée) dépend de l'huile et des préférences de chacun. Les huiles essentielles peuvent être utilisées seules ou en synergie en fonction des situations. Elles existent aussi sous forme de spécialités prêtes à l'emploi (capsules à avaler, spray, roll-on, ...). L'utilisation se fait le soir, dans l'heure précédant le coucher, au moment du coucher ou la nuit en cas de réveil.

➤ Lavande officinale ou vraie ou fine (*Lavandula officinalis*)

- Propriétés : apaisante, anxiolytique, antispasmodique, myorelaxante
- Toxicité : très faible
- Pour qui : adultes, nourrissons à partir de 30 mois
- Exemple d'utilisation : déposer 2 gouttes sur un mouchoir, l'oreiller ou le col du pyjama et respirer calmement.

➤ Petit grain bigaradier (*Citrus aurantium amara*)

- Propriétés : relaxant, sédatif, antidépresseur, équilibrant nerveux
- Toxicité : très faible
- Pour qui : adultes, nourrissons à partir de 30 mois
- Exemple d'utilisation : appliquer 2 gouttes (usage pur possible à partir de 7 ans, à diluer avant) sur la face interne des poignets et masser légèrement.

➤ Camomille noble ou romaine (*Chamaemelum nobile*)

- Propriétés : sédative, calmante, antispasmodique
- Toxicité : très faible
- Pour qui : adultes, nourrissons à partir de 30 mois (en diffusion en l'absence de l'enfant)
- Exemple d'utilisation : à partir de 7 ans diluer 2 gouttes dans 1 pression d'huile végétale et masser le plexus solaire.

➤ Mandarine (*Citrus reticula*)

- Propriétés : calmante, relaxante, sédative
- Toxicité : faible, risque de photosensibilisation (éviter l'exposition au soleil dans les 12 heures qui suivent l'application)
- Pour qui : adultes, nourrissons à partir de 30 mois
- Exemple d'utilisation : diffuser 5 gouttes le soir dans la chambre 20 minutes avant le coucher.



#### 4.5.3. Homéopathie

Bien que certaines spécialités et souches homéopathiques soient indiquées dans les insomnies, il n'existe à ce jour aucune preuve scientifique de leur efficacité. En revanche, les remèdes homéopathiques n'entraînent pas d'effets secondaires et sont donc utilisables sans danger (hormis ceux contenant de l'alcool) chez les plus jeunes ou encore chez les femmes enceintes.

Parmi les spécialités les plus connues on trouve le Passiflora composé® (5 granules ou 20 gouttes au coucher, à renouveler dans la nuit si nécessaire), le Sédatif PC® (2 comprimés ou 5 granules 3 fois par jour), le Zénalia® (1 comprimé matin et soir), ou encore le sirop Quiétude® (5 mL matin et soir).

Pour une approche personnalisée, diverses souches homéopathiques présentées sous forme de tubes granules peuvent être conseillées chez les adultes et les enfants. La posologie est la suivante : 5 granules avant le dîner et au moment du coucher, à renouveler si besoin.

En fonction des symptômes, les souches peuvent être associées (168) :

- En cas d'insomnies d'endormissement :
  - . Gelsemium 15 CH : mauvaises nouvelles, trac d'anticipation, inquiétude
  - . Ignatia amara 15 CH : hypersensibilité, spasmes
  - . Coffea cruda 15 CH : hyperidéation, excitation joyeuse
- En cas de réveils nocturnes :
  - . Aconitum nappellus 15 CH : entre 0h et 1h, sensation de mort imminente
  - . Arsenicum album 15 CH : entre 1h et 3h, sensation d'angoisse
  - . Nux vomica 15 CH : vers 3h, surmenage, abus d'excitants
- En cas de cauchemars :
  - . Hyoscyamus niger 15 CH : comportement agité, colérique, violent, jaloux
  - . Stramonium 15 CH : peur de la solitude, terreurs nocturnes
  - . Kalium bromatum 15 CH : grincement des dents, agitation des mains le jour.

#### 4.5.4. Micronutrition

Le magnésium est présent dans de nombreux compléments alimentaires (par exemple Formag®, Mag 2 sommeil®, D-Stress sommeil®) seul ou associé à des plantes ou à de la mélatonine. Il pourrait avoir un effet positif sur le sommeil en réduisant notamment le stress (169). Les allégations autorisées sur les emballages des compléments à base de magnésium sont les suivantes : « Le magnésium contribue au fonctionnement normal du système nerveux ainsi qu'à réduire la fatigue ». La dose journalière préconisée est de 300 mg.

Le tryptophane, retrouvé dans l'alimentation, intervient dans la synthèse de la mélatonine. Plusieurs compléments alimentaires destinés à améliorer le sommeil en contiennent (par exemple Granions Somdor+®, Seroxyl®, Dayang sommeil®). A l'heure actuelle, aucune allégation de santé n'est autorisée pour ces produits. De plus, leur prise est à éviter chez les personnes prenant un médicament susceptible de provoquer un syndrome sérotoninergique (certains antidépresseurs par exemple). La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 220 mg (151).

#### 4.5.5. Mélatonine

La mélatonine est une molécule disponible sans ordonnance et très plébiscitée par les patients car elle est vue comme un somnifère « naturel » sans danger ni risque d'accoutumance, et pour certains, c'est l'espoir d'une alternative aux psychotropes. Le nombre des compléments alimentaires en contenant n'a cessé d'augmenter ces dernières années, si bien qu'aujourd'hui ils ont véritablement inondé le marché officinal (il en existe plus d'une soixantaine). Certains ne contiennent que de la mélatonine (par exemple Chronobiane®, ChronoDorm®, Valdispert®) ; dans d'autres elle est associée à des plantes (par exemple Euphytose Nuit®, Méla-sommeil®, Novanuit®).

La dose maximale de mélatonine autorisée par la réglementation française dans ces compléments est fixée à 1,9 mg. Ils pourraient soulager les effets liés au décalage horaire lorsqu'ils contiennent au moins 0,5 mg de mélatonine et contribuer à réduire la durée de l'endormissement lorsqu'ils contiennent au moins 1 mg de mélatonine (170). En revanche, les allégations qui prétendent qu'ils améliorent la qualité du sommeil ou aident à réguler les rythmes circadiens n'ont pas été validées par l'autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority).

Pour les personnes effectuant des longs vols, plusieurs protocoles existent, en voici un (123) :

- Voyage vers l'est : le jour du départ prendre la mélatonine aux alentours de 22h00 - n, où n correspond au nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir, poursuivre la prise pendant 5 jours sur le lieu d'arrivée au coucher vers 22h00-23h00 heure locale.
- Voyage vers l'ouest : prendre la mélatonine pendant 5 jours sur le lieu d'arrivée vers 22h00-23h00 heure locale.

En 2018, l'ANSES a alerté les professionnels de santé et les consommateurs sur les risques liés à la prise de ces compléments. Ses recommandations sont les suivantes (171) :

- Les éviter chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et adolescents, ainsi que chez les personnes qui doivent réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue.

- Ne pas les prendre sans avis médical en cas d'épilepsie, d'asthme, de troubles de l'humeur, de la personnalité ou du comportement, ou chez les personnes sous traitement médicamenteux.
- Limiter leur utilisation à un usage ponctuel en l'absence de données suffisantes sur leurs effets à long terme.
- Toujours demander conseil à un professionnel de santé avant de consommer un complément alimentaire et en informer son médecin traitant.
- Déclarer les effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de mélatonine auprès du dispositif national de nutrivigilance.

#### 4.5.6. Anti-histaminique en vente libre

Il s'agit du Donormyl® déjà mentionné précédemment. Au comptoir, il ne faut jamais prendre le réflexe de proposer ce type de traitement en premier lieu, et encore moins chez une personne âgée. Il convient aussi de rappeler les règles de bon usage : la posologie habituelle est d'un demi comprimé à un comprimé par jour (les comprimés sont sécables), à prendre 15 à 30 minutes avant le coucher, pendant 2 à 5 jours maximum. En cas d'utilisation chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique il est recommandé d'abaisser la posologie.

Il convient aussi d'éviter la consommation de boissons alcoolisées en cas de prise de doxylamine car les effets sédatifs des deux substances sont cumulatifs. Sur la boîte on peut justement voir un pictogramme représentant une automobile dans un triangle orange (niveau de vigilance 2 sur 3). Ce dernier avertit le patient du risque encouru lors de la conduite ou de l'utilisation de machines. Il faut veiller à bien avertir les patients. Enfin, ce médicament est contre-indiqué chez les moins de 15 ans, en cas d'antécédents de glaucome aigu par fermeture de l'angle, ou encore de troubles urétroprostatiques à risque de rétention urinaire.

#### 4.6. Fiche conseil destinée à l'équipe officinale

PRISE EN CHARGE DES INSOMNIES A L'OFFICINE	
<p><b>Définition de l'insomnie</b> : sensation de sommeil insuffisant, de mauvaise qualité ou non récupérateur due à des difficultés d'endormissement +/- des réveils nocturnes +/- un réveil matinal précoce <u>avec</u> une répercussion négative sur la journée.</p> <p>→ Elle est <b>transitoire</b> lorsque les troubles durent quelques jours, <b>chronique</b> quand ils se répètent au moins 3 fois par semaine pendant minimum 3 mois.</p>	
<p><b>Cas n°1 : <u>Demande spontanée</u></b></p> <p>→ <b>Questionner le patient</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depuis combien de temps ?</li> <li>- Types de troubles ? Impact sur la journée ?</li> <li>- Mode de vie ? Pathologies, traitements ?</li> </ul> <p>→ <b>Rediriger si nécessaire</b> : chronicité, comorbidités, patient âgé ou polymédiqué</p>	<p><b>Cas n°2 : <u>Délivrance d'hypnotiques</u></b></p> <p>→ <b>Préciser les heures optimales de prise</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzodiazépines et apparentées : au moment du coucher, de préférence avant minuit</li> <li>- Anti-H1 : 15 à 30 min avant le coucher</li> <li>- Mélatonine : 30 min à 2 h avant le coucher selon les spécialités</li> </ul>
<p><b><u>Dans tous les cas, rappeler les règles incontournables d'hygiène du sommeil</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Réserver un espace au sommeil (confortable, propre, rangé) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Respecter son besoin individuel de sommeil</li> </ul> </li> <li>✓ Se lever et se coucher à heures fixes, jours de repos compris</li> <li>✓ Aller au lit seulement quand de la somnolence est ressentie</li> <li>✓ Limiter les nuisances environnementales (bruit, lumière, température inadaptée) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eviter les siestes &gt; 1 heure ou après 16 heures</li> </ul> </li> <li>✓ Limiter la consommation d'excitants (caféine, nicotine, alcool) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se dépenser en journée, éviter le sport le soir</li> <li>✓ Proscrire les dîners trop lourds</li> </ul> </li> <li>✓ Favoriser un retour au calme, sans écrans, 1 heure avant le coucher</li> <li>✓ En cas d'éveils nocturnes, quitter la chambre, faire une activité calme (lecture)</li> </ul>	
<p>En fonction de l'âge, insister sur les conseils suivants afin de renforcer le rythme circadien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chez les bébés</b> : accentuer au maximum le contraste jour/nuit, instaurer un rituel de sommeil (bain, massage, câlins)</li> <li>- <b>Chez les enfants</b> : favoriser les activités en plein air la journée, continuer le rituel</li> <li>- <b>Chez les adolescents</b> : attention à l'abus d'écrans, éviter les grasses matinées excessives</li> <li>- <b>Chez les personnes âgées</b> : maintenir une activité physique adaptée, ne pas se coucher trop tôt</li> <li>- <b>A tout âge</b> : s'exposer à la lumière naturelle le plus possible, adopter un mode de vie le plus constant possible (heures de lever surtout, mais aussi heures de coucher, de repas).</li> </ul>	<p><u>Si et seulement si</u> les règles d'hygiène sont insuffisantes : proposer des produits-conseils adaptés au profil après avoir vérifié l'absence de contre-indications.</p> <p><i>Par exemple</i> : <b>homéopathie</b> (bébés, enfants, femmes-enceintes, personnes âgées), <b>phytothérapie</b> (adolescents, adultes, personnes âgées), <b>aromathérapie</b> (enfants &gt; 6 ans, adolescents, adultes, personnes âgées), <b>micronutrition</b> (enfants, adolescents, adultes, personnes âgées).</p> <p>→ Privilégier les traitements les plus sécuritaires et les plus courts possibles</p> <p>→ <b>Point de vigilance</b> : les anti-H1 en vente libre sont à utiliser en dernier recours, et à absolument éviter chez les personnes âgées.</p>

## Conclusion

Le sommeil est indispensable pour maintenir un individu en bonne santé. Pourtant, les insomnies concernent une large partie de la population. Elles ont parfois de lourdes conséquences et entravent la qualité de vie des patients. Par ailleurs, malgré leur dangerosité et la dépendance qu'elles entraînent, les benzodiazépines et molécules apparentées sont des médicaments trop prescrits et souvent mal utilisés.

Le pharmacien et les préparateurs en pharmacie sont des professionnels de santé faciles d'accès, qui sont parfois les premiers à être sollicités en cas de difficultés liées au sommeil. Ils jouent pleinement leur rôle d'éducateurs de santé : d'une part à travers les conseils hygiéno-diététiques qu'ils prodiguent, et, d'autre part, à travers les explications qu'ils fournissent lors de la délivrance de médicaments prescrits ou de produits-conseils.

L'équipe officinale peut prendre en charge les insomnies aiguës en apportant des conseils d'hygiène et en proposant si besoin une médication officinale adaptée. Les médecines considérées comme complémentaires, alternatives ou naturelles (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, micronutrition, ...) sont toujours à privilégier. Elle peut aussi repérer des comportements inadéquats ou des mauvaises pratiques (achats répétés d'anti-histaminiques en vente libre, prescriptions prolongées de benzodiazépines, ...) et tenter d'ouvrir le dialogue avec les patients.

De plus, la pharmacie d'officine est parfois une porte d'entrée dans le système de santé pour des patients qui présentent des troubles du sommeil plus compliqués, et qu'il est alors nécessaire de réorienter vers d'autres professionnels (médecins généralistes, spécialistes du sommeil, psychologues, ...).

Le message clé à retenir est qu'avant d'envisager l'emploi de remèdes quels qu'ils soient, les patients insomniaques devraient idéalement se faire accompagner par des professionnels formés afin d'apprendre à connaître et à mieux respecter leur rythme individuel de sommeil. Malheureusement, dans nos sociétés modernes, de nombreux facteurs (forte exposition à la lumière artificielle, nuisances sonores, stress, sédentarité, alimentation déséquilibrée, horaires de travail décalés, ...) mettent à mal les rythmes circadiens physiologiques allant jusqu'à dérégler l'horloge biologique. En modifiant ces habitudes de vie « anti-sommeil » il est souvent possible d'aider les patients à retrouver un sommeil plus réparateur.

Finalement, les benzodiazépines et molécules apparentées ne servent qu'à faire dormir le patient sans résoudre le problème de fond. A l'inverse, les conseils hygiéno-diététiques et les médecines s'appuyant sur la chronobiologie permettent une prise en charge globale et durable du trouble grâce à une approche personnalisée. Enfin, dans la pratique officinale, la chronothérapie est également intéressante afin de maximiser les effets souhaités et de réduire les effets indésirables des médicaments délivrés.

## Annexes

### Annexe 1 : index de sévérité de l'insomnie d'après Morin (172)

#### INDEX DE SEVERITE DE L'INSOMNIE

Nom :

Date :

**Merci d'utiliser l'échelle ci-dessous pour répondre aux questions suivantes.**  
Encerclez le chiffre correspondant à chacune des questions.

Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

1- Merci d'estimer la **SEVERITE** actuelle de vos difficultés de sommeil :

a. Difficultés à s'endormir :				
0	1	2	3	4
b. Réveils nocturnes fréquents ou prolongés :				
0	1	2	3	4
c. Problème de réveils trop tôt le matin				
0	1	2	3	4

2- Jusqu'à quel point êtes-vous **INSATISFAIT/ SATISFAIT** de votre sommeil actuel

Très satisfait		Modérément satisfait		Très insatisfait
0	1	2	3	4

3- Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **INTERFERENT** avec votre fonctionnement quotidien (par exemple fatigue, concentration, mémoire, humeur...)

Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4- A quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en terme de détérioration de la qualité de votre vie ?

Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5- Jusqu'à quel point êtes vous **INQUIET(E)/ PREOCCUPE(E)** à propos de vos difficultés de sommeil ?

Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

6- Jusqu'à quel point croyez-vous que les facteurs suivants contribuent à vos difficultés de sommeil ?

	Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
Perturbations cognitives (Pensées qui tourment dans la tête pendant la nuit)	0	1	2	3	4
Perturbations somatiques (tension musculaire, douleur)	0	1	2	3	4
Mauvaises habitudes de sommeil	0	1	2	3	4
Processus naturel de vieillissement	0	1	2	3	4
Stress	0	1	2	3	4

7- Après une MAUVAISE NUIT DE SOMMEIL, quelles difficultés suivantes éprouvez-vous le lendemain ? Veuillez indiquer à quelle intensité vous éprouvez ces difficultés

	Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrêmement
Fatigue pendant le jour (fatigué(e), épuisé(e), exténué(e), endormi(e), etc...)	0	1	2	3	4
Difficultés à fonctionner (diminution de la performance au travail/ routine quotidienne, difficultés à se concentrer, problèmes de mémoire, etc..)	0	1	2	3	4
Problème d'humeur (irritable tendu (e), nerveux, déprimé(e), anxieux(se), maussade, hostile, en colère, confus(e), etc...	0	1	2	3	4
Autres (spécifiez, svp)	0	1	2	3	4

**Note : assurez-vous d'avoir répondu à toutes les questions**

## Annexe 2 : Echelle de somnolence d'Epworth (172)

### **ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH**

#### **Consigne de passation :**

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

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

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

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

**TOTAL :**



### Annexe 3 : Echelle de Beck (79)

#### ➤ *Inventaire de dépression de Beck*

Ce questionnaire comprend des groupes de propositions. Lisez attentivement *toutes les propositions* de chaque groupe, puis entourez le chiffre correspondant à la proposition qui correspond le mieux à votre état dans les *sept derniers jours, aujourd'hui y compris*. Si plusieurs propositions semblent vous convenir entourez chaque chiffre correspondant. Veuillez vous assurer d'avoir lu toutes les propositions de chaque groupe avant d'effectuer votre choix.

1. 0. Je ne me sens pas triste
  1. Je me sens triste
  2. Je suis tout le temps triste et je ne peux m'en sortir
  3. Je suis si triste que je ne peux le supporter
2. 0. Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir
  1. Je me sens découragé(e) par l'avenir
  2. J'ai l'impression de ne rien attendre de la vie
  3. J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer
3. 0. Je ne me considère pas comme un(e) raté(e)
  1. J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels
  2. Quand je pense à mon passé je ne peux voir que des échecs
  3. J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans la vie
4. 0. Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
  1. Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
  2. Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit
  3. Tout me rend insatisfait ou m'ennuie
5. 0. Je ne me sens pas particulièrement coupable
  1. Je me sens coupable une bonne partie du temps
  2. Je me sens coupable la plupart du temps
  3. Je me sens continuellement coupable
6. 0. Je n'ai pas l'impression d'être puni(e)
  1. J'ai l'impression que je pourrais être puni(e)
  2. Je m'attends à être puni(e)
  3. J'ai l'impression d'être puni(e)
7. 0. Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) de moi
  1. Je suis déçu(e) de moi
  2. Je suis dégoûté(e) de moi
  3. Je me hais
8. 0. Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque
  1. Je suis critique de mes faiblesses ou de mes erreurs
  2. Je me blâme tout le temps pour mes erreurs
  3. Je me blâme pour tous les malheurs qui arrivent
9. 0. Je ne pense aucunement à me suicider
  1. J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer à l'acte
  2. J'aimerais me suicider
  3. J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion

10. 0. Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire
  1. Je pleure plus qu'avant
  2. Je pleure continuellement maintenant
  3. Avant, je pouvais pleurer, mais maintenant j'en suis incapable.
11. 0. Je ne suis pas plus irrité (e) maintenant qu'auparavant
  1. Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'auparavant
  2. Je suis continuellement irrité(e)
  3. Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant
12. 0. Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres
  1. Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'auparavant
  2. J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens
  3. J'ai perdu tout intérêt pour les gens
13. 0. Je prends des décisions aussi facilement qu'avant
  1. Je remets des décisions beaucoup plus qu'auparavant
  2. J'ai beaucoup plus de difficultés à prendre des décisions qu'auparavant
  3. Je ne peux plus prendre de décisions
14. 0. Je n'ai pas l'impression que mon apparence soit pire qu'auparavant
  1. J'ai peur de paraître vieux (vieille) ou peu attrayant(e)
  2. J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents qui me rendent peu attrayant(e)
15. 0. Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'auparavant
  1. Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose
  2. Je dois me secouer très fort pour faire quoi que ce soit
  3. Je ne peux faire aucun travail
16. 0. Je peux dormir aussi bien que d'habitude
  1. Je ne dors pas aussi bien qu'avant
  2. Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir
  3. Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir
17. 0. Je ne suis pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumée.
  1. Je me fatigue plus facilement qu'auparavant
  2. Je me fatigue pour un rien
  3. Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit
18. 0. Mon appétit n'est pas pire que d'habitude
  1. Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il était
  2. Mon appétit a beaucoup diminué
  3. Je n'ai plus d'appétit du tout.

19. 0. Je n'ai pas perdu beaucoup de poids dernièrement
1. J'ai perdu plus de 2,5 kilos
  2. J'ai perdu plus de 5 kilos
  3. J'ai perdu plus de 7,5 kilos
- Je suis présentement un régime.      Oui....      Non ....
20. 0. Ma santé me préoccupe plus que d'habitude
1. Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme les douleurs, les maux d'estomac ou la constipation
  2. Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose
  3. Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose
21. 0. Je n'ai remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour le sexe
1. J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant
  2. J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels
  3. J'ai perdu tout désir sexuel

Analyse et interprétation de cet inventaire :

La note totale est obtenue en faisant la somme des chiffres entourés. Si deux propositions ont été entourées choisir le chiffre le plus élevé

Note globale	Niveau de dépression
0 à 11	Non déprimé
12 à 19	Dépression majeure légère ou dysthymie
20 à 27	Dépression majeure de sévérité moyenne
28 à 63	Dépression majeure sévère

## **Bibliographie**

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/2019\\_8-9\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/2019_8-9_1.html)
2. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. /data/revues/17694493/v6i1/S1769449309000041/ [Internet]. 15 avr 2009 [cité 16 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/209032#>
3. Reinberg A. Les rythmes biologiques mode d'emploi. Flammarion. 1994.
4. Larousse É. Définitions : chronobiologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronobiologie/15841>
5. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/chronobiologie/11974>. In.
6. Théophraste. Historia Plantarum. 314apr. J.-C.
7. 122 Mairan [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://archive.org/details/122Mairan>
8. Carl von Linné. Philosophia Botanica. 2<sup>e</sup> éd. Vienne; 1751.
9. Oxley V. Botanical Illustration. Crowood; 2013. 365 p.
10. Reinberg AE, Lewy H, Virey JJ. Julien Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie. 2000;10.
11. RYTHMES BIOLOGIQUES ou BIORYTHMES, Caractérisation et propriétés fondamentales des rythmes biologiques - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/rythmes-biologiques-biorythmes/1-caracterisation-et-proprietes-fondamentales-des-rythmes-biologiques/>
12. Bogdan A, Touitou Y. Rythmes biologiques, nutrition et métabolisme. /data/revues/03389898/20010334/01801980/ [Internet]. 28 nov 2008 [cité 17 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/192789>
13. Média : Rythmes physiologiques circadiens chez les mammifères - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/media/DE071992/>
14. Reinberg A, Guérin N, Boulenguez S. La chronobiologie Organisation temporelle des êtres vivants. Enfance. 1994;47(4):370-6.
15. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. Theor Biol Med Model. 11 avr 2014;11:16.
16. Chronobiologie | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
17. Horloge biologique : à chaque organe, son rythme [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/horloge-biologique-a-chaque-organe-son-rythme/30595/>
18. Hommes et femmes : à chacun son horloge... | Salle de presse | Inserm [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/hommes-et-femmes-a-chacun-son-horloge/13656/>

19. Paul Pévet. Les rythmes circadiens : pour qui, pourquoi, comment ? Neurologies. 2011;14(143).
20. Encyclopédie Larousse en ligne - Coupe du cerveau [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe\\_du\\_cerveau/1001410](https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe_du_cerveau/1001410)
21. [How many pieces to build a circadian clock?]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639023>
22. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31534436>
23. Konopka RJ, Benzer S. Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci U S A. sept 1971;68(9):2112-6.
24. Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. Science. 18 mars 1994;263(5153):1603-6.
25. Challamel M-J, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y. Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. :141.
26. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. médecine/sciences. mars 2008;24(3):270-6.
27. Song BJ, Rogulja D. SnapShot: Circadian Clock. Cell. 30 nov 2017;171(6):1468-1468.e1.
28. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. Hum Mol Genet. 01 2017;26(R2):R128-38.
29. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet. 2017;18(3):164-79.
30. Takahashi JS. Molecular components of the circadian clock in mammals. Diabetes Obes Metab. sept 2015;17(0 1):6-11.
31. [Circadian clock and non-visual functions: the role of light in humans]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840452>
32. Melanopsin, a Canonical Light Receptor, Mediates Thermal Activation of Clock Genes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29070825>
33. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995632/>
34. Scheving LE, Vedral DF, Pauly JE. A circadian susceptibility rhythm in rats to Pentobarbital Sodium. Anat Rec. avr 1968;160(4):741-9.
35. Bruguerolle B. [Biological rhythms and medications: a source of variability often neglected in pharmacology]. Ann Pharm Fr. juin 2008;66(3):185-90.
36. Larousse É. Définitions : chronopharmacologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronopharmacologie/15857>

37. Larousse É. Définitions : chronothérapie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronoth%C3%A9rapie/15865>
38. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:51-66.
39. D. Richard, C. Dejean. Sort des xénobiotiques. In: *Médicaments*. Wolters Kluwer. 2013. (Le Moniteur internat).
40. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Current status. *Clin Pharmacokinet*. août 1998;35(2):83-94.
41. Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Ashley SW, Tavakkolizadeh A. DIURNAL RHYTHMICITY IN THE TRANSCRIPTION OF JEJUNAL DRUG TRANSPORTERS. *J Pharmacol Sci*. sept 2008;108(1):144-8.
42. Bruguerolle B, Bouvenot G, Bartolin R, Descottes C. Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol*. juill 1985;23(7):352-4.
43. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. avr 2011;62(2):139-50.
44. Kumar D, Wingate D, Ruckebusch Y. Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex. *Gastroenterology*. oct 1986;91(4):926-30.
45. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209800>
46. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3609660>
47. Beauchamp D, Bélanger PM, Bjarnason GA, Boivin DB, Carrier J, Drapeau C, et al. Chronopharmacologie. Rythmes biologiques et administration des médicaments [Internet]. Presses de l'Université de Montréal; 2003 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: [www.jstor.org/stable/j.ctv69t9nv](http://www.jstor.org/stable/j.ctv69t9nv)
48. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3769701>
49. Absorption [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
50. Bruguerolle B, Giaufre E, Prat M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiol Int*. 1991;8(4):277-82.
51. Scheving LE, Pauly JE, Tsai TH. Circadian fluctuation in plasma proteins of the rat. *Am J Physiol*. nov 1968;215(5):1096-101.
52. Bruguerolle B, Arnaud C, Levi F, Focan C, Touitou Y, Bouvenot G. Physiopathological alterations of alpha 1 acid glycoprotein temporal variations: implications for chronopharmacology. *Prog Clin Biol Res*. 1989;300:199-214.

53. Bruguerolle B, Valli M, Bouyard L, Jadot G, Bouyard P. Circadian effect on carbamazepine kinetics in rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1981;6(3):189-93.
54. Bruguerolle B. Chronopharmacocinétique des médicaments. *Rev Fr Lab*. 1 oct 1998;1998(306):53-8.
55. Nair V, Casper R. The influence of light on daily rhythm in hepatic drug metabolizing enzymes in rat. *Life Sci*. 1 déc 1969;8(23):1291-8.
56. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. nov 1991;32(5):627-9.
57. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 1989;77(1):105-11.
58. Biological rhythms in the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1805249>
59. Beckett AH, Rowland M. RHYTHMIC URINARY EXCRETION OF AMPHETAMINE IN MAN. *Nature*. 19 déc 1964;204:1203-4.
60. Reinberg A, Clench J, Ghata J, Halberg F, Abulker C, Dupont J, et al. [Circadian rhythms in the urinary excretion of salicylate (chronopharmacokinetics) in healthy adults]. *Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci Ser Sci Nat*. 14 avr 1975;280(14):1697-9.
61. Effects of bile acid administration on bile acid synthesis and its circadian rhythm in man. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3138171>
62. Bruguerolle B. Concepts et avancées en chronopharmacologie – Chronopharmacology: concepts and new trends. :3.
63. Reinberg A, Ghata J, Sidi E. CIRCADIAN REACTIVITY RHYTHMS OF HUMAN SKIN TO HISTAMINE OR ALLERGEN AND THE ADRENAL CYCLE. *J Allergy*. juin 1965;36:273-83.
64. Touitou Y, Haus E. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. 1992.
65. Naber D, Wirz-Justice A, Kafka MS, Wehr TA. Dopamine receptor binding in rat striatum: Ultradian rhythm and its modification by chronic imipramine. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 1980;68(1):1-5.
66. Naber D, Wirz-Justice A, Kafka MS. Circadian rhythm in rat brain opiate receptor. *Neurosci Lett*. 1 janv 1981;21(1):45-50.
67. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol*. janv 1987;29(3):219-59.
68. On the Daily Variation in the Beta-Receptor-Adenylate cyclase-cAMP-phosphodiesterase System in Rat Forebrain - PubMed [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2830035-on-the-daily-variation-in-the-beta-receptor-adenylate-cyclase-camp-phosphodiesterase-system-in-rat-forebrain/>

69. Larousse É. Définitions : chronotoxicologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronotoxicologie/15867>
70. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 28 sept 2018;20(11):97.
71. Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev.* 31 août 2007;59(9-10):852-82.
72. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, Okyar A. Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy. *Int J Mol Sci.* 17 oct 2017;18(10).
73. Larousse É. Définitions : sommeil - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sommeil/73405>
74. Le sommeil du 3e type [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/print.php>
75. Urrila AS, Artiges E, Massicotte J, Miranda R, Vulser H, Bézivin-Frere P, et al. Sleep habits, academic performance, and the adolescent brain structure. *Sci Rep.* 09 2017;7:41678.
76. Contrib C. Le sommeil, une question de survie ? Cenas fait le point sur les fonctions du sommeil [Internet]. Cenas. 2018 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/blog-du-sommeil/sommeil-survie-fonctions-du-sommeil/>
77. PEIGNEUX P. NEUROSCIENCES COGNITIVES ET SOMMEIL. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedia/neurosciences-cognitives-et-sommeil/>
78. Sommeil [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
79. Pr Michel Billiard. *Le guide du sommeil - Comment bien dormir.* Odile Jacob. 2007.
80. Sommeil et métabolisme - mai 2012 [Internet]. SFRMS. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.sfrms-sommeil.org/recherche/actualite-scientifique/archives-2012/sommeil-et-metabolisme-mai-2012/>
81. Le sommeil au chevet de l'immunité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/sommeil-chevet-immunite>
82. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* févr 2010;33(2):414-20.
83. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. *Sleep.* 1 sept 2015;38(9):1353-9.
84. Les trois états de vigilance [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/etats.php>



85. DONDEY M, DUMOULIN J, FESSARD A, LAGET P, LENÈGRE J. ÉLECTROPHYSIOLOGIE. In Encyclopædia Universalis; [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/electrophysiologie/>
86. Cenas. Les différentes phases de sommeil - Centre du sommeil CENAS [Internet]. Cenas. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/comprendre-le-sommeil/phases-du-sommeil/>
87. Harmonie Prevention [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: [http://www.harmonie-prevention.fr/Rub\\_231/menu-haut/sante-au-quotidien/prendre-soin-de-sa-sante-sommeil/definition-et-fonctionnement-du-sommeil.html](http://www.harmonie-prevention.fr/Rub_231/menu-haut/sante-au-quotidien/prendre-soin-de-sa-sante-sommeil/definition-et-fonctionnement-du-sommeil.html)
88. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Sommeil un carnet pour comprendre [Internet]. 2010 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil\\_un\\_carnet\\_pour\\_mieux\\_comprendre.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf)
89. Le sommeil normal du bébé : de la naissance à 3 ans [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/bebe/le-sommeil-du-bebe/>
90. Le sommeil de l'enfant [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/enfant/sommeil-de-lenfant/>
91. Le sommeil de l'adolescent [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ado/sommeil-de-ladolescent/>
92. Challamel M. Fonctions du sommeil paradoxal et ontogenèse. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1 juin 1992;22(2):117-32.
93. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195-204.
94. Sylvie Royant-Parola, Agnès Brion, Isabelle Poirot. *Prise en charge de l'insomnie*. Elsevier Masson. 2017. 257 p.
95. Circadian rhythms and sleep in children with autism - PubMed [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19963005/>
96. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 1 févr 2005;9(1):11-24.
97. Alexander A. Borbely, Peter Achermann. Sleep homeostasis and Models of Sleep Regulation. In: *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders Company. 2000.
98. Taillard J. L'évaluation du chronotype en clinique du sommeil. *Médecine Sommeil*. 1 janv 2009;6(1):31-4.
99. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res*. déc 2003;12(4):275-82.
100. Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci*. août 2001;115(4):895-9.

101. Fabre V, Adrien J, Bonnavion P, Hamon M. Régulation de la veille et du sommeil : les acteurs moléculaires. Bull Académie Natl Médecine. 1 oct 2011;195(7):1551-65.
102. Luppi P-H. Les progrès sur l'architecture du sommeil paradoxal depuis William Dement et Michel Jouvet. Bull Académie Natl Médecine. 1 oct 2011;195(7):1517-25.
103. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci. 1 déc 2001;24(12):726-31.
104. Dysfonctionnement hypocrélinergique et troubles du sommeil – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/dysfonctionnement-hypocretinergique-et-troubles-du-sommeil/>
105. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. J Biol Rhythms. déc 2006;21(6):482-93.
106. OpinionWay pour l'INSV - Les Français et le sommeil - Mars 2020 [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.opinion-way.com/fr/sondage-d-opinion/sondages-publies/marketing/sante/opinionway-pour-l-insv-les-francais-et-le-sommeil-mars-2020.html>
107. SPF. La chute du temps de sommeil au cours de l'adolescence : résultats de l'enquête HBSC 2010 menée auprès des collégiens. Numéro thématique. Épidémiologie des troubles du sommeil en France [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: [/notices/la-chute-du-temps-de-sommeil-au-cours-de-l-adolescence-resultats-de-l-enquete-hbsc-2010-menee-aupres-des-collegiens.-numero-thematique.-epidemiol](#)
108. How Much Sleep Do We Really Need? - National Sleep Foundation [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sleepfoundation.org/articles/how-much-sleep-do-we-really-need>
109. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - troubles du sommeil [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/troubles\\_du\\_sommeil/16167](http://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/troubles_du_sommeil/16167)
110. Insomnie chez l'adulte | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insomnie-adulte>
111. Recommandations Insomnie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
112. Yves Dauvilliers. Les troubles du sommeil. Elsevier Masson. 2019. 457 p.
113. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale)
114. Cenas. Insomnies et trouble du sommeil : explications [Internet]. Cenas. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/troubles-du-sommeil/insomnie-trouble-du-sommeil/>

115. FORT P, JOUVET M, LÉVY P, VIOT-BLANC V. SOMMEIL. In Encyclopædia Universalis; [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedia/sommeil/>
116. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. Chest. avr 2015;147(4):1179-92.
117. Chambe J, Kilic-Huck U, Rougerie F, Dumas C. Prendre en charge l'insomnie chronique en médecine générale : démarche thérapeutique. Exerc Rev Fr Médecine Générale [Internet]. 2015 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: <https://univoak.eu/islandora/object/islandora%3A66000/>
118. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 déc 2011;59(6):409-22.
119. Pathologies / Syndromes [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ado/pathologies-syndromes/>
120. Le sommeil des personnes âgées [Internet]. Réseau Morphée. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/sommeil-lage/sommeil-personne-agee>
121. Prayag AS, Jost S, Avouac P, Dumortier D, Gronfier C. Dynamics of Non-visual Responses in Humans: As Fast as Lightning? Front Neurosci [Internet]. 2019 [cité 1 déc 2020];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00126/full>
122. TOUITOU Y. MÉLATONINE. In Encyclopædia Universalis; [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedia/melatonine/>
123. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. Médecine Sommeil. 1 janv 2009;6(1):12-24.
124. Étude ELABE pour AXA Prévention. Observatoire Prévention des Risques, l'hyperconnexion [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://elabe.fr/wp-content/uploads/2019/10/axa\\_hyperconnexion\\_enseignements-definitif.pdf](https://elabe.fr/wp-content/uploads/2019/10/axa_hyperconnexion_enseignements-definitif.pdf)
125. Dormez Bougez [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/dormez-bougez/>
126. Sommeil et alimentation [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/sommeil-et-alimentation/>
127. Le cannabis permet-il de mieux dormir ? - Drogues Info Service [Internet]. NomSite. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-questions-les-plus-frequentes-sur-le-cannabis/Le-cannabis-permet-il-de-mieux-dormir>
128. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Sommeil et travail [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2018/12/Carnet-6\\_sommeil-et-travail-imprimeur\\_BAT-2018.pdf](https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2018/12/Carnet-6_sommeil-et-travail-imprimeur_BAT-2018.pdf)
129. Troubles du rythme circadien du sommeil - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-sommeil-et-de-la-vigilance/troubles-du-rythme-circadien-du-sommeil>

130. Cenas. Sommeil et environnements : ce qu'il faut savoir [Internet]. Cenas. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/le-sommeil-au-quotidien/sommeil-et-environnement/>
131. Recommandations Insomnie de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
132. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
133. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire)
134. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>
135. Les médicaments de l'insomnie [Internet]. VIDAL. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
136. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie)
137. Brennan MJ, Volicer L, Moore-Ede MC, Borsook D. Daily rhythms of benzodiazepine receptor numbers in frontal lobe and cerebellum of the rat. *Life Sci.* 17 juin 1985;36(24):2333-7.
138. Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs.* juill 1986;32(1):48-65.
139. Partinen M, Hirvonen K, Hublin C, Halavaara M, Hiltunen H. Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. *Sleep Med.* nov 2003;4(6):553-61.
140. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
141. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS ONE* [Internet]. 3 oct 2013 [cité 10 févr 2021];8(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789666/>

142. Le sommeil mal traité [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2018 [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/le-sommeil-mal-traite>
143. Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. *Ann Allergy*. oct 1991;67(4):448-54.
144. CIRCADIN (mélatonine LP), hypnotique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique)
145. Golombek DA, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *Eur J Pharmacol*. 5 sept 2015;762:42-8.
146. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1299994/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1299994/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees)
147. Market C. La Luminothérapie [Internet]. Cenas. 2014 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/blog-du-sommeil/luminotherapie-anti-fatigue-depression-saisonniere-insomnie/>
148. Comment la lumière influence notre sommeil ? [Internet]. Le Blog du réseau. 2020 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://blog.reseau-morphee.fr/2020/10/07/comment-la-lumiere-influence-notre-sommeil/>
149. Définitions : hypnose - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypnose/41134>
150. L'impact des objets connectés sur notre perception du sommeil [Internet]. Cenas. 2017 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/blog-du-sommeil/impact-objets-connectes-perception-sommeil/>
151. Ma formation officinale. Support de formation - Les insomnies. 2018.
152. Florence Bontemps. Le conseil à l'officine dans la poche. 10<sup>e</sup> éd. 2017.
153. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Les carnets du sommeil - Sommeil, chambre et literie [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2019/01/Actu-Carnet-Sommeil-Literie.pdf>
154. Une chambre idéale pour bien dormir : jeu des 6 erreurs [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/une-chambre-ideale-pour-bien-dormir-les-6-erreurs-a-eviter/>
155. LED : les recommandations de l'Anses pour limiter l'exposition à la lumière bleue | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/led-les-recommandations-de-l%E2%80%99anses-pour-limiter-l%E2%80%99exposition-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-bleue>

156. Sommeil et nouvelles technologies - INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/sommeil-et-nouvelles-technologies/>
157. Les bonnes pratiques [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/bebe/les-bonnes-pratiques/>
158. Les bonnes pratiques [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/enfant/les-bonnes-pratiques/>
159. Jean-François Bach, Olivier Houdé, Pierre Léna, Serge Tisseron. L'enfant et les écrans - Un avis de l'Académie des sciences [Internet]. 2013 janv [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: [http://scholar.google.fr/scholar\\_url?url=https://www.neurovie.fr/app/download/5820890880/l-enfant-et-les-ecrans.pdf&hl=fr&sa=X&ei=AxL8X7WGL4-Ny9YP\\_ceZ8Ac&scisig=AAGBfm0Ws\\_qoo7yLP9pfEI57poXMoUPm-w&nossl=1&oi=scholar](http://scholar.google.fr/scholar_url?url=https://www.neurovie.fr/app/download/5820890880/l-enfant-et-les-ecrans.pdf&hl=fr&sa=X&ei=AxL8X7WGL4-Ny9YP_ceZ8Ac&scisig=AAGBfm0Ws_qoo7yLP9pfEI57poXMoUPm-w&nossl=1&oi=scholar)
160. Les bonnes pratiques [Internet]. Le sommeil de l'enfant. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ado/les-bonnes-pratiques/>
161. Grossesse et insomnie [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
162. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500930/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500930/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees)
163. Cespharm - Troubles du sommeil chez la personne âgée : campagne d'information de la HAS [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Troubles-du-sommeil-chez-la-personne-agee-campagne-d-information-de-la-HAS>
164. Jean-Pierre Théallet. Le guide familial des plantes qui soignent. Albin Michel. 2016.
165. Dr Eric Lorrain. Grand manuel de phytothérapie. Dunod. 2019.
166. Dr Françoise Couic Marinier. Le guide terre vivante des huiles essentielles. 2ème. Terre vivante; 2020.
167. Didier Pesoni. Huiles essentielles le mag'. Terres d'essences; 2018.
168. Centre de Formation en Homéopathie. L'homéopathie au comptoir - Les incontournables du conseil.
169. Cenas. Nutrition du sommeil : les conseils des spécialistes du sommeil [Internet]. Cenas. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/prestations-clinique-du-sommeil/therapies-troubles-du-sommeil/nutrition-et-sommeil/>
170. Mélatonine - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

171. L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments>
172. Les échelles et évaluations cliniques [Internet]. Réseau Morphée. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/vous-etes-un-professionnel-de-sante/outils-de-consultations/les-echelles-et-evaluations-cliniques>

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Kathleen Terres

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21202187

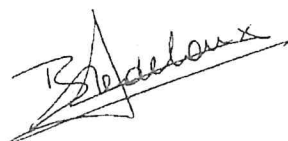
N° Thèse : 43

Nom et Prénom : TERRES Kathleen

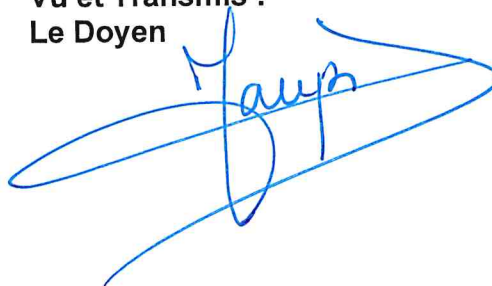
Sujet : Apports de la chronobiologie de la chronothérapie dans la prise en charge  
des insomnies à l'officine

Tours, le : 02/0/09/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



Kathleen TERRES

N°43

TITRE :

Apports de la chronobiologie et de la chronothérapie dans la prise en charge des insomnies à l'officine

RÉSUMÉ :

Plus d'un français sur dix souffre régulièrement d'insomnie. Celle-ci se définit comme une sensation de sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité due à des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes, ou encore un réveil matinal précoce. Le diagnostic est établi lorsque ces troubles ont un retentissement négatif sur le fonctionnement de l'individu au cours de la journée.

Actuellement, les hypnotiques tels que les benzodiazépines ou les molécules apparentées sont largement prescrits afin de remédier à ces troubles. Leur utilisation est encadrée et limitée à une courte durée, mais en réalité, ils sont souvent consommés au long cours.

La prise en charge des insomnies devrait reposer en premier lieu sur des conseils d'hygiène du sommeil. En cas de chronicité, des techniques psycho-comportementales peuvent être proposées au patient. Les conseils d'hygiène et les techniques psycho-comportementales ont pour objectif la régularisation et la consolidation des rythmes biologiques. Ces rythmes sont contrôlés par une horloge située dans le cerveau. Cette dernière agit sur la plupart des fonctions de l'organisme, elle détermine notamment les moments les plus favorables aux états de veille et de sommeil.

Des facteurs externes comme l'exposition à la lumière, les prises alimentaires ou encore l'activité physique influent sur le fonctionnement de l'horloge. Ils sont capables de la synchroniser ou au contraire de la désynchroniser, ce qui peut dans le dernier cas, occasionner des troubles du sommeil. L'horloge biologique a aussi un impact sur les médicaments : selon leur horaire d'ingestion, leurs effets thérapeutiques ou secondaires ne sont pas forcément identiques. La science qui étudie les rythmes biologiques est la chronobiologie ; celle qui s'intéresse aux effets des médicaments en fonction du moment de prise est la chronopharmacologie.

L'équipe officinale est quotidiennement sollicitée par des patients se plaignant de difficultés liées au sommeil. Les pharmaciens et préparateurs en pharmacie prodiguent des conseils et délivrent divers produits (médicaments sur prescription ou en vente libre, huiles essentielles, homéopathie, ...). Les connaissances apportées par la chronobiologie et la chronopharmacologie sont une aide précieuse dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints d'insomnies à l'officine.

MOTS-CLÉS : chronobiologie, chronothérapie, sommeil, insomnies, conseil officinal

JURY

Président : Mme Véronique MAUPOIL, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

-M. Pierre BREDELOUX, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

-Mme Christèle SOUCHET, Pharmacien titulaire, Joué-lès-Tours

-Mme GUIGNARD Nathalie, Pharmacien adjoint, Monnaie

Thèse soutenue le 11 juin 2021 à la Faculté de Pharmacie de Tours