

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023- 2024

N° 41

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

Par
Guillaume GRIFFON

**Qui sont les professionnels de santé conseillant la doxylamine dans le traitement
de l'insomnie ? Enquête de pratique auprès des pharmacies d'officine**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
10/07/2024

JURY

Président : Dr Bredeloux Pierre- Maître de conférence universitaire à l'Université de Tours

Membres :

Dr Tuloup Vianney- Assistant hospitalier universitaire à l'Université de Tours

Dr Enguehard-Gueiffier Cécile- Professeur universitaire en chimie thérapeutique à l'Université de
Tours

Dr Boulben Romain – Pharmacien titulaire d'officine à Montoire sur le Loir

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

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

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

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

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat)	Soledad	ANGLAIS
-------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



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 : 10/07/2024

L'étudiant GRIFFON Guillaume

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Pierre BREDELOUX, maître de conférence universitaire, d'avoir accepté la charge de directeur de thèse et de président du jury, pour la confiance qu'il m'a accordé et les cours qui m'ont été dispensés. Je vous adresse ma gratitude et mon respect.

A Monsieur le Docteur Vianney TULOUP, assistant hospitalo-universitaire, pour la formation et les connaissances qu'il m'a apporté au sein de l'hôpital de Trousseau durant mon externat, pour son travail et ses précieux conseils. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

A Madame la professeure Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, professeur universitaire en chimie thérapeutique, pour m'avoir accordé sa confiance dans ce travail, de m'avoir permis d'acquérir des connaissances plus pointues en phytothérapie et aromathérapie, et de m'avoir transmis votre passion de la pharmacognosie. Merci de m'avoir proposé de faire partie du jury.

A Monsieur le Docteur Romain BOULBEN, pharmacien titulaire d'officine, pour ses enseignements lors de mes stages, pour ses commentaires pertinents et ses conseils. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Gaelle GLEVAREC, maître de conférence universitaire, pour m'avoir transmis sa passion de la botanique depuis la PACES et que j'exerce chaque jour, pour son soutien indéfectible et son investissement dans la filière officine. Votre courage vous honore et m'inspire.

A Monsieur Bruno SCIBILIA, biostatisticien, pour ses enseignements sur les biostatistiques et son aide précieuse.

A Monsieur le Docteur Didier JAMET et Madame le Docteur Estelle STUDER-JAMET, merci pour ces années de travail et d'enseignement à vos côtés. Je remercie également toute l'équipe de la pharmacie pour ses enseignements qui m'ont permis d'être autonome au comptoir.

A mes parents, pour leur soutien global et leur confiance alors que les statistiques étaient contre moi. Merci d'être là.

A mes enfants, Giulian et Stella, qui me permettent de me lever chaque jour même dans les moments les plus difficiles.

A Chloé, mon épouse, de m'avoir soutenu et encouragé, tout en supportant une charge familiale colossale parfois seule. Ma réussite est issue de ton courage et de ta détermination.

A la mémoire de Jarod Vignoble, décédé ce lundi 17 juin 2024, tu étais mon plus proche et fidèle ami. J'aurais aimé partager ma réussite après avoir partagé ma PACES avec toi, j'espère sincèrement que tu as trouvé la paix. Je t'avais promis de réussir. Je ne t'oublierai jamais.

Table des matières

Partie I : Partie théorique	9
1. Introduction	9
2. Généralités sur le sommeil et les insomnies	10
2.1. Physiopathologie du sommeil	10
2.1.1. Phases de sommeil	10
2.1.2. La régulation des mécanismes du sommeil	11
2.2. Types de troubles du sommeil.....	11
2.2.1. Troubles respiratoires du sommeil	11
2.2.1.1 Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) (8)	12
2.2.2. Les troubles de l'hypersomnolence	12
2.2.3. Les troubles de type insomnies.....	13
2.2.3.1. Les insomnies transitoires.....	13
2.2.3.2. Les insomnies chroniques	14
2.3. Les traitements utilisés dans l'insomnie	15
2.3.1. Les traitements non médicamenteux	15
2.3.1.1. Les règles d'hygiène de sommeil.....	15
2.3.1.2. Thérapie comportementale.....	16
2.3.2. Les traitements pharmacologiques de l'insomnie sans ordonnance	18
2.3.2.1. La mélatonine.....	18
2.3.2.2. La phytothérapie	19
2.3.2.3. L'aromathérapie	21
2.3.2.4. Gemmothérapie.....	21
2.3.2.5. Luminothérapie	21
2.3.3. Les médicaments de l'insomnie sur ordonnance	22
2.3.3.1. Les benzodiazépines et apparentés	22
2.3.3.2. Les antihistaminiques.....	24
2.4. La doxylamine	26
2.4.1 Etudes cliniques.....	26
2.4.2. Mécanismes d'action de la doxylamine	26
2.4.3. Pharmacocinétique de la doxylamine	27
2.4.4. Interactions médicamenteuses	28
2.4.5. Effets indésirables potentiels	28
2.4.6. Précautions d'emploi et contre-indications	29
2.4.7. Risques liés au traitement	29

2.4.8. Spécialités disponibles.....	29
Partie II : Partie expérimentale	30
1. Matériel et méthode	30
1.1.Type d'étude.....	30
1.2. Questionnaire	30
1.3. Analyse statistique.....	30
2. Résultats.....	31
3. Dénombrement croisé	44
4. Etude multifactorielle (Tests d'Anova).....	47
5. Discussion.....	51
6. Conclusion	53
7. Bibliographie	54

Liste des abréviations, figures et tableaux

5-HT = 5-hydroxytryptamine = Sérotonine.

CHO = Chinese Hamster Ovary.

$C_{\max}$ = Concentration maximale du médicament dans la circulation sanguine.

CPK = Créatine PhosphoKinase.

GABA-A = Acide Gamma-AminoButyrique de type A (ionotropique).

HE = Huile Essentielle.

HEK-293 = Human Embryonic Kidney.

ICSD-3 = International Classification of Sleep Disorders.

INSERM = Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

LED = Light Emitting Diode.

MPJ = Mouvement périodique des jambes.

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit.

RCS = Respiration de Cheyne-Stokes.

REM = Rapid Eye Movement.

SAHOS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructif du Sommeil.

SAHSS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructif du Sommeil.

SHS = Syndrome d'hypoventilation du Sommeil.

$T_{\max}$ = Temps nécessaire pour atteindre $C_{\max}$.

$T_{1/2}$ = Temps de demi-vie d'élimination du médicament.

Figure 1 : Phases du sommeil et de l'éveil enregistrés sur un sujet par électroencéphalogramme pendant la nuit par Pinci Alexandra en collaboration avec Pierre-Hervé Luppi responsable de l'équipe « Physiopathologie des états de vigilance » du centre de recherche en Neurosciences de Lyon (Unité Inserm 1028).

© Inserm/Pinci, Alexandra, graphiste.

Figure 2 : Affinité (K_i en nM) de la doxépine et de la doxylamine sur les sites de liaison recombinants humains sur cellules CHO ou HEK-293.

Partie I : Partie théorique

1. Introduction

Le sommeil est une fonction vitale qui permet au cerveau d'éliminer des déchets et des toxines accumulées au cours de la journée ainsi que de consolider les souvenirs et de réguler les fonctions physiologiques. Cependant, 16% de la population est concernée par l'insomnie chronique (1), qui peut entraîner des conséquences délétères sur leur santé physique et mentale. Les troubles du sommeil de type insomnie sont caractérisés par des difficultés à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents ou un sommeil non réparateur, sans cause évidente. Ces troubles peuvent avoir des sources multiples, comme le stress, l'anxiété, la dépression, les douleurs ou l'apnée du sommeil.

La prise en charge des insomnies repose sur des mesures non médicamenteuses, telles que l'hygiène de sommeil, la thérapie comportementale et cognitive ou la relaxation. Cependant, lorsque ces mesures ne suffisent pas, des médicaments peuvent être prescrits pour favoriser l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil. Parmi les médicaments les plus couramment utilisés en pharmacie pour traiter les troubles du sommeil idiopathique, on trouve les hypnotiques, les anxiolytiques et les antihistaminiques H1.

La doxylamine est un antihistaminique H1 de première génération qui possède des propriétés sédatives et hypnotiques (2). Elle est souvent utilisée en automédication pour traiter les insomnies, notamment chez les patients âgés, chez lesquels les autres hypnotiques peuvent être contre-indiqués ou mal tolérés. Cependant, la place de la doxylamine dans la prise en charge de l'insomnie reste controversée, car son efficacité et sa dangerosité à long terme, ainsi que ses effets indésirables potentiels sont insuffisamment connus. Par ailleurs, c'est un médicament qui peut être obtenu sans ordonnance.

Cette thèse évalue la place de la doxylamine dans la stratégie thérapeutique globale des troubles du sommeil, en fonction des caractéristiques des patients, des objectifs de traitement, des recommandations en vigueur mais aussi du pharmacien conseillant la molécule.

Question : Qui sont les professionnels de santé conseillant la doxylamine dans le traitement de l'insomnie ? Enquête de pratique auprès des pharmacies d'officine.

2. Généralités sur le sommeil et les insomnies

2.1. Physiopathologie du sommeil

Le sommeil se définit comme un état physiologique périodique durant lequel la vigilance de l'individu est suspendue et sa réactivité aux stimuli sensoriels exogènes diminuée (3). D'après l'INSERM (1), c'est une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive.

2.1.1. Phases de sommeil

Le sommeil est une succession de 3 à 6 cycles de 60 à 120 minutes.

Un cycle est constitué d'une alternance de sommeil lent et paradoxal.

Le sommeil lent est constitué d'ondes lentes : il existe d'abord une phase de transition (N1) de quelques minutes puis une phase de sommeil léger (N2), puis une phase de sommeil progressivement plus profond (N3).

Le sommeil paradoxal correspond à une période pendant laquelle l'activité cérébrale est proche de la phase d'éveil, aussi appelé REM (Rapid Eye Movement).

L'INSERM illustre ces phases de sommeil par cette infographie (figure 1).

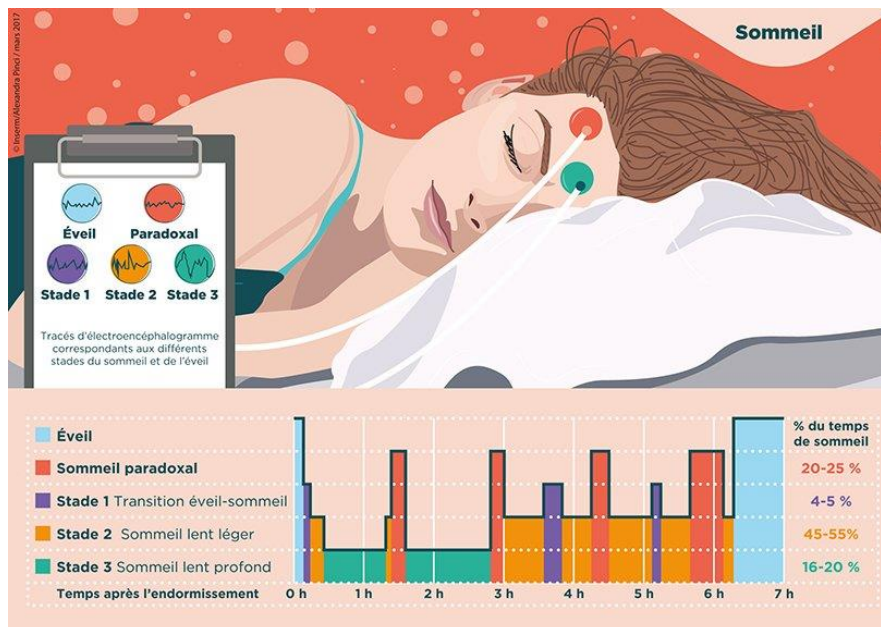


Figure 1 : Phases du sommeil et de l'éveil enregistrés sur un sujet par électroencéphalogramme pendant la nuit par Pinci Alexandra en collaboration avec Pierre-Hervé Luppi responsable de l'équipe « Physiopathologie des états de vigilance » du centre de recherche en Neurosciences de Lyon (Unité Inserm 1028).

© Inserm/Pinci, Alexandra, graphiste.

2.1.2. La régulation des mécanismes du sommeil

Le rythme veille-sommeil est régulé par deux mécanismes : le processus homéostatique et le processus circadien.

L'homéostasie est un processus physiologique qui permet de maintenir l'équilibre de l'organisme (4). Le postulat de départ est qu'il y a une accumulation d'une substance hypnotique pendant la journée qui va induire une pression de sommeil, par le biais de l'adénosine mais il existerait d'autres neurotransmetteurs qui ne sont pas connus.

Le processus circadien repose sur une horloge interne, avec une régulation sur 24h. La performance augmente pendant la matinée jusqu'à atteindre un pic en fin de matinée et vers midi, puis il existe un creux postprandial. La performance remonte ensuite pour diminuer jusqu'au coucher.

La mélatonine fonctionne selon notre rythme circadien, avec un pic à 5h du matin et un effondrement avant le réveil. Le pic de sécrétion aura lieu plus tôt dans la nuit pour les sujets « du matin » et plus tard pour les sujets « du soir ».

2.2. Types de troubles du sommeil

Le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux- Version 5 (DSM-5) (5) et la Classification Internationale des Troubles du Sommeil- Version 3 (ICSD-3) (6) définissent les troubles du sommeil.

On peut notamment retrouver :

- Les troubles insomnies avec insomnies aiguës et chroniques.
- Les troubles respiratoires du sommeil avec le syndrome d'apnée du sommeil, le syndrome obésité-hypoventilation.
- Les troubles hypersomnolence avec les narcolepsies de type 1 et 2, l'hypersomnie idiopathique.
- Les troubles moteurs du sommeil : syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques des jambes (MPJ) et le bruxisme.
- Les parasomnies : troubles du comportement en sommeil paradoxal et parasomnies du sommeil lent profond.
- Les troubles du rythme circadien : syndrome d'avance ou retard de phase, rythme veille-sommeil irrégulier, syndrome de désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit et syndrome de décalage horaire (*jet lag*).

2.2.1. Troubles respiratoires du sommeil

Il existe 3 syndromes cliniques distincts (7):

- Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS).
- Le syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil centrale (SAHSC) : respiration de Cheyne-Stokes (RCS) et syndrome d'hypoventilation du sommeil (SHS).

2.2.1.1 Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) (8)

Il concerne 1 personne sur 10 dans le monde. En France, 1.8 millions de patients seraient traités par pression positive continue. Les principaux facteurs de risque liés au SAHOS sont :

- L'âge (30,5% des personnes de plus de 65 ans concernées).
- Le surpoids, avec plus de 60% des individus présentant un syndrome métabolique ou un diabète.
- Une susceptibilité individuelle liée au profil morphologique maxillo-facial.

Il est maintenant établi que le syndrome d'apnée du sommeil augmente le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et métaboliques. La fréquence et la sévérité des apnées/hypopnées sont prédictives de la mortalité cardiovasculaire.

La prise en charge est multifactorielle : perte de poids, ventilation en pression positive continue (PPC) avec recommandations de prise en charge HAS (9), orthèse d'avancée mandibulaire, prise en charge chirurgicale ORL.

L'article de l'INSERM rédigé en collaboration avec Pierre-Hervé Luppi, responsable de l'équipe « *Physiopathologie des états de vigilance* » (8), montre l'étendue des recherches actuelles sur le sujet, avec de nouvelles options pharmacologiques en cours d'étude.

2.2.2. Les troubles de l'hypersomnolence

Les hypersomnies sont un besoin excessif de sommeil. Elles peuvent être secondaires (déficit de sommeil important ou épuisement physique, maladie d'origine psychiatrique, infectieuse, endocrinienne ou métabolique, liées à prises de substances) ou primaire.

Il existe 3 formes d'hypersomnie primaire (10) :

- La narcolepsie
- L'hypersomnie récurrente ou syndrome de Kleine-Levin
- L'hypersomnie idiopathique

La narcolepsie est une maladie chronique rare et non curable. La physiopathologie de la narcolepsie de type 1 (11) est la conséquence d'une perte de neurones qui sont situés dans l'hypothalamus et fabriquant un neuropeptide nommé l'hypocrétine qui joue un rôle central dans le maintien de l'éveil. Ce neuropeptide n'est donc plus en quantité suffisante pour maintenir l'éveil et les patients s'endorment sans aucun contrôle. Il est supposé une étiologie auto-immune chez des patients ayant un facteur d'hérédité associé à la maladie. On distingue la narcolepsie de type 1 associée à une cataplexie et/ou d'un taux d'hypocrétine élevé dans le liquide céphalo-spinal.

La narcolepsie de type 2 est, quant à elle, caractérisée par une absence de cataplexie et un taux d'hypocrétine normal.

L'hypersomnie récurrente est une maladie neurologique très rare, caractérisée par des épisodes récurrents d'hypersomnie de plusieurs jours, associés à des troubles cognitivo-comportementaux.

L'hypersomnie idiopathique est une somnolence diurne excessive constante, avec un sommeil nocturne de durée normale ou accrue mais non reposant.

2.2.3. Les troubles de type insomnies

L'insomnie par définition (11,12) est une plainte rapportée par un patient qui a des difficultés pour s'endormir (insomnie d'endormissement) ou à rester endormi (insomnie par réveil inopiné induisant un sommeil fractionné).

Cette dernière a des conséquences sur l'activité diurne : fatigue excessive, somnolence inhabituelle, irritabilité excessive, difficultés à se concentrer, comportement inadapté avec la famille, la société, ou encore au travail, ou encore une sensation d'épuisement qui mène à un manque global d'énergie.

L'insomnie est bien souvent une plainte subjective, un ressenti que le patient nous transmet. On considère qu'il est anormal de mettre plus de 30 minutes à s'endormir. La plupart des « insomniaques » ont un sommeil qui dure plus de 6 heures, or il a été démontré qu'un sommeil inférieur à 6 heures par nuit entraîne un risque majoré de morbi-mortalité cardiovasculaire et de survenue d'un diabète.

Les insomnies peuvent être classées par intensité (12) :

- L'insomnie légère se traduit par une nuit compliquée par semaine et a un faible retentissement diurne (peu ou pas de somnolence la plupart du temps).
- L'insomnie modérée comprend 2 à 3 nuits avec un retentissement diurne de type fatigue, état maussade, patient tendu et/ou irrité.
- L'insomnie sévère consiste en 4 nuits ou plus d'insomnie, cela entraîne un retentissement majeur (fatigue, état maussade, patient tendu, irrité, hypersensible, difficultés à se concentrer et/ou performances psychomotrices diminuées).

Les insomnies aiguës durent moins de 3 mois alors que les insomnies chroniques sont considérées comme telles dès lors qu'elles durent plus de 3 mois.

2.2.3.1. Les insomnies transitoires

Il existe (6) :

- L'insomnie par hygiène du sommeil inadéquate : en rapport avec des horaires irréguliers, des consommations alimentaires ou des activités inappropriées perturbant le cycle de sommeil
- Les insomnies d'ajustement : occasionnelles, transitoires ou de court terme, jusqu'à 3 mois, liées à des événements stressants ou des situations nouvelles.

Les insomnies transitoires concernent 30% des Français (11) (au moins une insomnie ponctuelle est survenue chez ce pourcentage évoqué). Les facteurs de risque identifiés sont le plus souvent les problèmes socio-familiaux, le travail, le stress, le deuil, un choc émotionnel ou un état de stress post-traumatique, une douleur, etc...

Il faut savoir que dans ces 30% de Français ayant une insomnie transitoire, elle se pérennise dans 28% des cas soit sous la forme d'un sommeil de mauvaise qualité (19%) soit sous l'évolution en insomnie chronique (9%).

2.2.3.2. Les insomnies chroniques

Elles sont classées en 2 catégories d'après la classification internationale des troubles du sommeil ICSD-3 (6) :

- Sans comorbidité : insomnie psychopathologique (conditionnement mental qui s'oppose au sommeil), insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil, idiopathique (qui débute dans l'enfance, permanente et stable)
- Avec comorbidité :
 - Insomnie liée à une pathologie mentale : états dépressifs, troubles bipolaires, trouble anxieux généralisé, attaques de panique
 - Insomnie liée à une pathologie physique : pathologies douloureuses, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, neuropathies dégénératives, reflux gastro-œsophagien...

2.2.3.2.1. Epidémiologie

Les insomnies chroniques concernent 10% de la population générale (11). Il a été constaté une consommation de médicaments hypnotiques chez 7 à 10% de français.

Cette pathologie concerne principalement des femmes, mais aussi les sujets âgés chez lesquels le sommeil est déstructuré avec le vieillissement cérébral (ils dorment moins qu'autrefois, c'est le vieillissement physiologique, et peuvent s'imaginer souffrir d'insomnie par exemple).

L'insomnie chronique a un coût non négligeable dans les dépenses de santé en France. Cela peut entraîner un absentéisme au travail et une modification des relations sociales et professionnelles.

Par ailleurs, il est retrouvé une augmentation de la morbi-mortalité dans les cas les plus sévères, c'est-à-dire qu'il y a plus de mortalité observée dans la population souffrant d'insomnies chronique que dans la population exempte de la maladie.

2.2.3.2.2. Mécanismes

L'insomnie chronique se définit dans ses mécanismes par un état d'hyperéveil à la fois mental et végétatif, mais aussi par un conditionnement négatif à l'origine d'un cercle vicieux (que l'on peut traduire par « je sais que je ne vais pas dormir alors je ne dors pas »). Les ruminations anxieuses tout comme l'attention que l'on porte à ces ruminations peuvent être pourvoyeurs de la pathologie.

De plus, on retrouve une fréquente sous-estimation du temps qui est réellement passé endormi, il est difficile d'affirmer l'heure exacte à laquelle on s'endort, et parfois même à dissocier la pensée du rêve lors de la phase paradoxale de sommeil et même des phénomènes d'éveils de certaines parties du cerveau pendant le sommeil.

2.2.3.2.3. Facteurs de risque et comorbidités

Il existe plusieurs facteurs de risques identifiés dans la population, notamment des facteurs prédisposants comme être de sexe féminin, l'hérédité (soit une composante génétique associée), de faibles revenus, des traumatismes et abus dans l'enfance, des personnalités qui prônent le perfectionnisme (sans cesse à la recherche de l'excellence et de la perfection inaccessible). A ceux-ci s'ajoutent des facteurs déclenchants à travers un deuil, une séparation (rupture amoureuse, enfant séparé de sa famille, etc...), une perte d'emploi ou circonstances pénibles (perte de salaire par exemple), une utilisation de thérapeutiques tels que des corticoïdes ou des bêta-bloquants pourvoyeurs d'insomnies et de sommeil de mauvaise qualité, ou encore de produits tels que la caféine, la théine, et la nicotine.

Les comorbidités principales retrouvées dans les insomnies sont principalement les troubles psychiatriques ou d'autres pathologies médicales (douleurs, syndrome des jambes sans repos, handicap, apnée du sommeil, traumatisme crânien ...). Selon certaines études relayées par l'INSERM (1), les personnes souffrant d'anxiété ou de dépression auraient de 7 à 10 fois plus de risques de souffrir d'insomnie chronique. La maladie d'Alzheimer ou maladie de Parkinson sont responsables de troubles du sommeil chez 30 à 50% des patients.

2.2.3.2.4. Conséquences sur la santé

De nombreuses études ont montré l'effet négatif à long terme du manque de sommeil sur la santé. L'insomnie pourrait aggraver les symptômes de maladies somatiques ou psychiatriques : douleurs chroniques, hypertension, dépression par exemple. Cela semble être bilatéral : l'insomnie pourrait aggraver les problèmes de santé, et certains problèmes de santé aggraveraient l'insomnie.

2.3. Les traitements utilisés dans l'insomnie

2.3.1. Les traitements non médicamenteux

2.3.1.1. Les règles d'hygiène de sommeil

Elles reposent essentiellement sur des règles d'hygiène de vie (4,11).

Il faut dans la mesure du possible éviter les siestes trop longues ou en fin d'après-midi (il vaut mieux éviter de dormir plus de 20 minutes pour ne pas entrer dans un cycle de sommeil profond qui serait soustrait au sommeil de la nuit suivante ou rendrait l'endormissement plus long) pour ne pas affaiblir la régulation homéostatique.

Lorsque le soir arrive, il faut éviter la pratique d'une activité physique stimulante, les écrans à lumière bleue (ou à LED), les repas copieux et l'alcool, et favoriser plutôt l'instauration d'une période de décompression (activités relaxantes) comme la lecture d'un livre, l'écoute de musiques douces, la télévision (non pas dans le lit qui doit rester exclusif au sommeil mais dans le salon), la méditation, la relaxation, le yoga et encore bien d'autres possibilités. Les activités sur les écrans par le biais de la lumière stimulent les systèmes d'éveil en bloquant la sécrétion de mélatonine. Bien qu'il existe un

mode « night shift » permettant de changer la lumière bleue en lumière jaune, il n'existe pas de preuve établie de leur efficacité.

Les heures de coucher et de lever doivent être régulières, pour éviter des difficultés de dérèglement du rythme circadien. Il faut faire attention à l'effet contreproductif d'une rigidité trop accrue sur les horaires, avec un risque d'anxiété de performance chez le patient.

Il est nécessaire d'avoir des rituels de coucher, qui permettent chez le bon dormeur de passer naturellement de la veille au sommeil, comme chez l'enfant. L'insomniaque aura tendance à les supprimer pour fuir le moment de l'endormissement.

Associer la chambre au repos est primordiale. Le lit ne doit être alloué qu'à l'activité du sommeil pour éviter le conditionnement cérébral (par exemple, jouer aux jeux vidéo dans son lit est mauvais car c'est une activité excitatrice et le cerveau associera le lit à l'excitation et donc au réveil). La chambre doit être aérée, l'air doit être sain. Il est préférable de dormir dans un endroit obscur (fermer les stores, masques pour les yeux).

Une alimentation diversifiée est la base d'une bonne hygiène de vie. D'une façon générale, il faut éviter les excitants, en limitant le café à 3 tasses par jour, tout en évitant d'en prendre après 16 heures. Le repas du soir doit être plus léger, contenir des glucides (sucres lents) en faible quantité et se terminer 4h avant le coucher. De même, l'alcool doit être évité le soir car il favorise l'endormissement mais fragmente le sommeil au cours de la deuxième partie de la nuit.

L'activité physique n'est pas conseillée en fin de journée après 17 heures, car l'endormissement survient quand la température corporelle diminue et le sport augmente cette température qui prendra plusieurs heures à diminuer. Mais cette recommandation n'est pas stricte car le sport peut apporter des bénéfices notamment sur la gestion du stress. Diminuer le stress abaisse le niveau d'éveil ou d'hyperéveil. Bien souvent le sport en soirée est réalisé en semaine, avec une contrainte de lever le lendemain par obligation professionnelle. La nuit étant écourtée, la suivante sera plus récupératrice par une pression homéostatique plus forte le lendemain. On peut également conseiller au patient de prendre une douche fraîche après le sport pour abaisser sa température corporelle.

2.3.1.2. Thérapie comportementale

La thérapie cognitive et comportementale de l'insomnie (13,14) a pour origine les méthodes cognitives et comportementales de Beck. C'est une approche thérapeutique efficace.

L'insomnie chronique « psychophysiologique » est la cible privilégiée des thérapies cognitives et comportementales. Cette insomnie est en fait conditionnée, puisqu'elle provient de mauvais apprentissages avec des associations erronées et répétées.

Le but de cette thérapie est d'évaluer l'intensité réelle du stress vécu par le patient, d'analyser les moyens de défense qu'il élabore et de mieux lui apprendre à gérer ses émotions.

La thérapie consiste en l'analyse des pensées :

- Prendre conscience de nos pensées : « En quoi ma vision de sommeil m'induit-elle en erreur ? ».
- Apprendre à faire le lien entre nos pensées et nos réactions émotionnelles ou comportementales.
- Modifier nos pensées, corriger les distorsions, assouplir les règles et croyances.

Cette thérapie comporte plusieurs étapes et nécessite plusieurs séances pour l'apprentissage.

2.3.1.2.1. Auto-évaluation

Elle s'appuie sur la tenue quotidienne d'un agenda de sommeil (15) (Annexe 1), contenant plusieurs informations : la date, l'heure de coucher et d'extinction de la lumière, le temps approximatif de l'endormissement, les réveils au milieu de la nuit, le temps passé en sommeil, les minutes de sieste pendant la journée, une évaluation de la qualité de la nuit, les médicaments consommés, l'alcool et le tabac, l'heure de réveil du matin.

2.3.1.2.2. Objectifs

Il faut se fixer un ou des objectifs : sommeil réparateur, sommeil moins fragmenté, s'endormir plus facilement, dormir plus longtemps, se réveiller en meilleur forme.

2.3.1.2.3. Modifier les pensées erronées

Il faut balayer les pensées envahissantes fondées sur des croyances limitantes, illogiques, empiriques.

Exemples :

- « Je dois dormir 8 heures par nuit » : tout le monde n'est pas égal face au sommeil. La quantité est propre à chacun.
- « Quand je ne dors pas suffisamment, je dois rattraper le sommeil perdu en dormant plus longtemps le matin ou en faisant la sieste » : il ne faut rattraper qu'un tiers du sommeil perdu, le reste ne peut pas être rattrapé.
- « Quand je suis irritable, anxieux ou déprimé durant la journée, c'est parce que j'ai mal dormi la nuit précédente » : Cela signifierait que les gens qui dorment bien ne sont jamais irrités ni déprimés.
- « Mon insomnie est le résultat d'un dérèglement hormonal ou de la vieillesse » : ce qui crée l'insomnie n'est pas ce qui la maintient, et donc peut être modifié.

2.3.1.2.4. Modifier les habitudes de sommeil

Cela passe par les règles déjà énoncées plus haut.

2.3.1.2.5. Respecter une hygiène de vie

Déjà énoncé plus haut, deux exemples importants à retenir : faire de l'exercice physique dans la journée et prendre un diner léger qui se termine 4h avant l'heure de coucher.

2.3.1.2.6. Relaxation

Ces méthodes sont des variantes du training autogène de Schulz. La technique nécessite un entraînement quotidien de 10-15 minutes pour avoir les automatismes nécessaires.

Le premier exercice sera à faire 3 fois par jour pendant 1 semaine : « Mon bras droit est tout à fait lourd », en se concentrant sur le bras pour prendre conscience de sa lourdeur.

Le deuxième exercice : « Mon bras droit est tout à fait chaud », avec comme image mentale le soleil.

Le troisième : « Mon cœur bat calmement ». Cela peut aussi être obtenu en effectuant des inspirations longues, lentes et profondes, puis une expiration lente et maximale. On obtient ainsi un effet bradycardisant (le cœur bat plus lentement durant la phase d'endormissement puis dans le sommeil).

2.3.1.2.7. Efficacité de la thérapie

D'après les résultats des recherches exposés dans l'ouvrage « L'insomnie » (13), avec 10 semaines de recul, 70 à 80% des insomniaques traités ont amélioré leur sommeil en qualité et efficacité, 1/3 des insomniaques deviennent des bons dormeurs, 50% ont arrêté ou diminué considérablement leur consommation de médicaments.

2.3.2. Les traitements pharmacologiques de l'insomnie sans ordonnance

2.3.2.1. La mélatonine

Physiologiquement, la sérotonine est transformée en mélatonine et est sécrétée en l'absence de lumière par la glande pinéale. Elle contribue à maintenir le rythme circadien du cycle de sommeil et d'éveil.

La mélatonine est disponible en France sous forme de complément alimentaire, en usage unique ou associé à d'autres traitements (le plus souvent phytothérapie). Elle est accessible au comptoir sans ordonnance. La réglementation autorise la commercialisation de compléments alimentaires contenant moins de 2 mg de mélatonine par jour.

Il est à noter que l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Anses) (16) et l'Agence française de sécurité du médicament (ANSM) ont recueilli de nombreux effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine (17). Les effets indésirables rapportés étaient : troubles neuropsychiques, troubles cutanés (éruption), troubles digestifs, troubles du rythme cardiaque. La consommation de mélatonine est à éviter chez les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes ayant une maladie auto-immune, les patients épileptiques ou asthmatiques.

Elle est également disponible sous des formes plus dosées, sur prescription médicale. La mélatonine est un choix privilégié de prise en charge par les parents et les praticiens dans la population pédiatrique (18).

En France, elle est utilisée chez l'enfant dans les syndromes de retard de phase pour l'effet accélérateur de l'endormissement et dans les troubles liés à l'endormissement, qui touchent jusqu'à 75% des enfants atteints d'une affection psychiatrique ou neurodéveloppementale (19). Elle semble bien tolérée mais doit être évitée chez les enfants atteints de troubles immunitaires ou ceux suivant un traitement immunomodulateur.

Sous sa forme à libération prolongée Slenyto® (20), elle a l'AMM dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

Chez l'adulte, la mélatonine existe en comprimés à libération prolongée dosée à 2 mg de mélatonine : Circadin® (21), à prescrire en monothérapie chez l'adulte de plus de 55 ans uniquement. Le service médical rendu est faible dans cette indication et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'insomnie primaire.

2.3.2.2. La phytothérapie

Les plantes utilisées contre les troubles du sommeil ont principalement un effet sédatif. Elles sont soit utilisées seules soit dans des formules composées de plusieurs plantes. Les formes galéniques sont diverses (22) : médicaments ou extraits en gélules, comprimés, naturelle pour infusion. D'après la revue « Prescrire » (23), une vingtaine de plantes sont autorisées en France, dans la composition de médicaments utilisés en cas de troubles mineurs du sommeil. Néanmoins, il existe peu d'études concernant leur efficacité et leurs risques sur la santé humaine.

2.3.2.2.1. Valériane

La plante principalement utilisée est la valériane (*Valeriana officinalis* L.), plante herbacée de la famille des *Caprifoliaceae* (24). Surnommée le « Valium végétal », la drogue correspond aux parties souterraines (racines, stolons et rhizomes). Ces parties sont séchées puis broyées en poudre.

Elle est riche en sesquiterpènes (dont l'acide valérénique qui interagit avec les récepteurs GABA-A et les 5-HT_{5A}) et iridoides (dont les valépotriates). Elle contient également du bornéol, qui a une action modulatrice sur les récepteurs GABA-A en se fixant sur un site distinct de celui des benzodiazépines.

Elle est utilisée en tisane, en gélule ou en extrait liquide (22).

Les effets indésirables possibles sont des troubles digestifs, des palpitations.

D'après Prescrire (23), les extraits de valériane semblent avoir une efficacité modeste sur la qualité ressentie du sommeil, supérieure tout de même au placebo. Attention les préparations contenant des valépotriates sont suspectes de toxicité, il faut donc éviter les extraits alcooliques de titre élevé et la poudre de valériane.

2.3.2.2.2. Passiflore

Nommée *Passiflora incarnata* L. en latin, est une plante grimpante de la famille des *Passifloreaceae*. La drogue correspond aux parties aériennes. Elle possède des propriétés sédatives et anti-convulsivantes.

Elle peut provoquer vertiges, confusion et ataxie.

2.3.2.2.3. Houblon

Son nom latin est *Humulus lupulus* L., est une plante grimpante et vivace de la famille des *Cannabaceae*. La drogue correspond aux cônes séchés. Il contient des acides α et β dérivés du phloroglucinol.

La drogue fraîche peut provoquer des réactions allergiques et/ou cutanées à son contact. Il peut y avoir des maux de tête et des vertiges.

Il est préférable d'éviter la prise de houblon en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants, car il contient des phytoœstrogènes pouvant mimer l'action des œstrogènes physiologiques (25). Néanmoins les études réalisées sur la prise de houblon en phytothérapie ne permettent pas d'établir de conclusions à ce sujet, la prudence est donc de mise (26).

2.3.2.2.4. Mélisse

Son nom latin est *Melissa officinalis* L., est une plante herbacée de la famille des *Lamiaceae*. La drogue correspond aux feuilles.

A noter, certaines molécules présentes dans la mélisse interagissent avec la thyroestimuline (TSH), et elle aurait une activité anti-gonadotrope. Elle est à éviter chez la femme enceinte ou allaitante également.

2.3.2.2.5. Aubépine

Son nom latin est *Crataegus laevigata* P., c'est un arbuste de la famille des *Rosaceae*. La drogue correspond aux sommités fleuries.

Il y a peu d'études sur son effet sédatif mais elle possède des propriétés cardiovasculaires. Elle a une indication dans la prise en charge de l'éréthisme cardiaque (Cardiocalm®).

2.3.2.2.6. Autres

D'autres plantes peuvent être utilisées (22): la menthe poivrée, la primevère officinale, le grau d'avoine, les feuilles d'orties, les chatons de saule blanc, les baies de gattilier, les fleurs de mélilot, la camomille allemande ou la lavande.

2.3.2.3. L'aromathérapie

L'aromathérapie consiste, entre autre, en l'inhalation des extraits de plantes. Elle peut être utilisée dans les insomnies (27), mais il existe peu d'études à ce sujet, et elles sont de faible puissance statistique. Dans une étude anglaise de 2016, l'utilisation d'un dispositif inhalateur avant de se coucher contenant de la bergamote, encens, mandarine et lavande aurait une action bénéfique sur l'endormissement et la qualité de sommeil (28).

La diffusion d'une HE (huile essentielle) ou d'un mélange d'HE peut être conseillée dans la chambre avant le coucher. Par exemple, il est possible de diffuser un mélange d'orange douce et de lavande vraie, 15 minutes avant le coucher, jamais en continu ni pendant le sommeil.

Elle peut également être utilisée par voie cutanée, en prélevant 5 à 10 gouttes du mélange pour l'appliquer sur le plexus solaire.

Un bain est également possible : il faut y verser quelques gouttes d'huile essentielle mêlées à un dispersant (base pour le bain, savon liquide neutre) le soir à une température inférieure à 38°C. Il convient de ne pas se rincer.

2.3.2.4. Gemmothérapie

La gemmothérapie est une branche de la phytothérapie qui utilise les bourgeons ou jeunes pousses de plantes.

Dans l'insomnie, on peut utiliser les macérats de bourgeons de tilleul argenté. Ils seraient sédatifs du système nerveux central et favoriseraient l'endormissement (inducteur de sommeil). Le bourgeon est riche en dérivés terpéniques neurosédatifs (29), qui serait un tranquillisant végétal, qui favoriserait et augmenterait la durée de sommeil (30). Il n'existe cependant aucune étude chez l'homme, et le peu d'études chez l'animal suggèrent surtout une utilité dans la dépression. Il ne s'agit donc là que de suppositions.

Exemples de prise :

- Adulte : 15 gouttes le soir en une seule prise.
- Enfant : 1 goutte pour 10 kg de poids le soir au coucher.
- Femme enceinte : 5 gouttes au coucher.

2.3.2.5. Luminothérapie

Le but de la luminothérapie (29) est de s'exposer quotidiennement à une lumière artificielle blanche qui imite la qualité du soleil. Il y a une période recommandée d'environ une heure par jour, avec une lampe qui diffuse une lumière blanche d'au moins 2 500 lux (idéalement 10 000 lux) à 30 ou 40 cm des yeux du patient. Le sujet reste à côté de la lampe sans la fixer, il peut lire, travailler ou consulter un écran.

Elle est préconisée chez les personnes souffrant de retard de phase, d'avance de phase, de décalage horaire et de dépression saisonnière.

Attention, il existe des précautions d'utilisation sans contre-indication formelle (32) : glaucome, dégénérescence rétinienne, conjonctivites, pathologie favorisant la rétinopathie (HTA, diabète).

Les experts réunis par la société française de recherche sur le sommeil (SFRMS) en 2017 recommandent que des études pilotes puissent permettre aux patients diagnostiqués en centre du sommeil d'avoir un forfait de prise en charge CCAM, évitant ainsi une prise en charge médicamenteuse (31).

2.3.3. Les médicaments de l'insomnie sur ordonnance

2.3.3.1. Les benzodiazépines et apparentés

D'après un rapport de la Haute Autorité de Santé (33), l'efficacité des hypnotiques a été démontrée par rapport au placebo sur de courtes périodes (jusqu'à 6 semaines), mais le maintien d'une efficacité à plus long terme n'a pas été démontrée.

Des études épidémiologiques (34) ont montré une association entre consommation de benzodiazépines et risque de survenue de démence, type maladie d'Alzheimer. D'après des études plus récentes, il existe une controverse concernant l'utilisation des benzodiazépines et le risque de développement de la maladie d'Alzheimer, bien qu'il ait été vu que les benzodiazépines altèrent les fonctions cognitives principalement des patients âgés (35,36).

Il existe un risque de tolérance pharmacologique mais également de dépendance psychique et physique à la prise prolongée de ces traitements.

Le service médical rendu par les benzodiazépines et apparentés est faible dans le traitement des troubles sévères du sommeil (insomnies occasionnelle, insomnie transitoire).

Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques positifs d'une sous unité alpha des récepteurs GABA_A (37).

2.3.3.1.1. Le Zolpidem (Stilnox®)

D'après la RCP (38), le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines.

Il a plusieurs propriétés pharmacodynamiques : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

D'après les études, le zolpidem ne produit pas d'effet rebond ou de sevrage et les patients ont une bonne vigilance diurne (39).

Il réduit la latence de sommeil aux doses de 5 mg chez le sujet âgé et 10 mg chez le sujet non âgé, et améliore l'entretien du sommeil (40).

Néanmoins, il est à noter que chez le sujet âgé, il doit être utilisé avec prudence avec leur métabolisme car il est plus lent d'une part et également plus à risque d'effets indésirables : confusion,

vertiges, somnolence diurne. Des études récentes (41) ont montré qu'il était associé à un risque accru de chutes chez les patients hospitalisés, avec un risque relatif de fractures de hanche significatif.

Les principaux effets indésirables notifiés sont les hallucinations, l'augmentation des cas de suicide et le risque de somnolence si conduite.

Les contre-indications absolues sont (42) : antécédent de comportement complexe du sommeil dû au Zolpidem, hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, syndrome d'apnée du sommeil.

Enfin, la prescription du traitement se limite à 4 semaines et doit être réalisée par le médecin sur ordonnance sécurisée (il entre dans la catégorie des assimilés stupéfiants sans obligation d'écriture).

2.3.3.1.2. Le Zopiclone (Imovane®)

Le Zopiclone appartient à la famille des cyclopyrrolones (43) et est apparenté à la classe des benzodiazépines.

Ses propriétés pharmacodynamiques sont semblables aux autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

La pharmacocinétique de la molécule est altérée par l'âge et influencée par les fonctions rénales et hépatiques (44).

D'après les études (45), le zopiclone provoque une altération minime des performances psychomotrices et de la vigilance le lendemain de la prise. La molécule est généralement bien tolérée, avec pour effets indésirables principaux le goût amer (les patients décrivent un goût de métal) et la bouche sèche. Le sevrage semble rarement nécessaire et l'insomnie de rebond n'est pas souvent notifiée, même s'il a été rapporté des cas de dépendance psychique chez les patients ayant eu un abus de substance.

Chez les sujets âgés, d'après la revue de littérature effectuée en 2021 (46), les études suggèrent que le zopiclone est efficace pour traiter l'insomnie en réduisant la latence de sommeil, les sommeils nocturnes, en augmentant le temps de sommeil total. Néanmoins, la majorité des études sont classées faibles ou peu claires, donc il semble nécessaire de réaliser d'autres études pour avoir des preuves sur les effets à long terme, la tolérance et la sécurité dans le traitement des personnes âgées.

Les contre-indications absolues (47) sont : comportement complexe du sommeil dû au zopiclone, hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, syndrome d'apnée du sommeil.

Avec sa courte durée d'action (demi-vie d'élimination terminale entre 3,5 et 6,5 heures (44)) et son bon profil de tolérance, le zopiclone semble être une bonne alternative dans le traitement des insomnies.

Enfin, il est à noter que la durée de prescription est limitée à 4 semaines. Contrairement au Zolpidem (Stilnox®), cette molécule n'est pas dans la catégorie des assimilés stupéfiants.

2.3.3.1.3. Les benzodiazépines

Les principales molécules utilisées dans l'insomnie sont : Estazolam (48) (Nuctalon®), Lorazépam (49) (Temesta®), Lormétazépam (50) (Noctamide®, Havlane®), Nitrazépam (51) (Mogadon®).

Leurs contre-indications sont : hypersensibilité, hypersensibilité aux benzodiazépines, insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, syndrome d'apnée du sommeil.

Leurs effets indésirables principaux sont : troubles de la vigilance, ataxie, somnolence.

Le lormétazépam comporte plus de risque d'effets secondaires : hyperhidrose, prurit, œdème de Quincke, trouble de la vision, vertiges, dysgueusie, hyposialie, troubles de l'attention, diminution de libido, tachycardie, nausées, constipation, vomissement, dysurie.

Ces traitements ont une durée maximale de prescription de 4 semaines.

2.3.3.2. Les antihistaminiques

Certains antihistaminiques ont des propriétés sédatives et peuvent avoir une indication dans les insomnies occasionnelles.

2.3.3.2.1. Prométhazine

D'après la RCP (52), c'est un neuroleptique antihistaminique de la famille des phénothiazines.

Les phénothiazines ont un noyau tricyclique, qui est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance, et donc l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline.

Les phénothiazines à chaîne latérale aliphatique sont principalement sédatives avec des effets neurovégétatifs importants (hypotension artérielle), du fait de leur action sur les récepteurs α 1-adrénérgiques.

La prométhazine a plusieurs propriétés : antiallergique, sédative et atropinique (53).

C'est un médicament sur ordonnance (liste I), il n'est pas remboursé.

Les principales contre-indications sont : allergie au blé, antécédent d'agranulocytose, risque de glaucome à angle fermé, risque de blocage des urines lié à un adénome de prostate, enfant de moins de 15 ans, allaitement.

Il a donc des effets atropiniques : sécheresse buccale, constipation, rétention aigue d'urine, palpitations. Il peut entraîner des réactions de photosensibilisation, il faut donc éviter l'exposition au soleil pendant la prise du traitement. Les autres effets indésirables possibles sont : anomalie de la numération formule sanguine, tremblements.

2.3.3.2.2. Alimémazine (Théralène®)

C'est un antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique. Il a plusieurs propriétés : neuroleptique et sédatif, anticholinergique centrale et périphérique, adrénolytique périphérique (risque d'hypotension orthostatique), antihistaminique, anti dopaminergique.

Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires. En pédiatrie, il peut être utilisé dans le traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil, après échec des mesures comportementales.

Il existe sous forme comprimé (pour enfant de plus de 6 ans), gouttes 4% (enfant de plus de 20kg) ou sirop (enfant de plus de 3 ans).

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été modifiée récemment avec perte d'indication dans le domaine de l'allergologie, dans le traitement de la toux et en prémédication avant anesthésie générale de l'enfant.

Le service médical rendu est insuffisant dans les précédentes indications et faible dans les insomnies.

Les contre-indications absolues (54) sont : antécédent d'agranulocytose, antécédent personnel ou familial de glaucome à angle fermé, hypersensibilité, maladie de Parkinson, rétention urinaire liés à troubles urétroprostatiques, antécédent de syndrome malin des neuroleptiques, syndrome parkinsonien.

2.3.3.2.3. Hydroxyzine (Atarax®)

C'est un dérivé de la pipérazine non apparenté chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines, de la classe pharmacothérapeutique des anxiolytiques (55). C'est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques ayant des propriétés anticholinergiques. Il a des effets anti prurigineux, sédatif et a une activité sur les symptômes mineurs d'anxiété.

Ses indications thérapeutiques sont : manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte, prémédication à l'anesthésie générale, traitement symptomatique du prurit, traitement de deuxième intention chez l'enfant de plus de 6 ans pour insomnie d'endormissement liée à un état d'hyperveil.

Sa posologie doit être diminuée de moitié en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère (DFG<30ml/min).

Les contre-indications sont : hypersensibilité, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire, patients souffrant de porphyrie, insuffisance rénale terminale (DFG <15ml/min), patient présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT, patients présentant des facteurs de risque d'allongement du QT (pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques, antécédents familiaux de mort subite, bradycardie, traitement concomitant allongeant l'intervalle QT).

Les principaux effets indésirables sont : somnolence, céphalées, fatigue, sécheresse buccale.

Une revue systématique de littérature a été faite pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'hydroxyzine pour l'insomnie chez les adultes en 2022 (56). Elle montre que l'hydroxyzine pourrait être une option de traitement à court terme pour les adultes souffrant d'insomnie avec un traitement

antérieur inefficace, non toléré ou contre-indiqué. D'autres études à long terme sont néanmoins nécessaires.

2.4. La doxylamine

2.4.1 Etudes cliniques

Il y a très peu d'études cliniques sur l'utilisation de la doxylamine pour l'insomnie.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en trois parties, a été menée en 1996 (57) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la doxylamine par rapport au zolpidem et un placebo pour le traitement de l'insomnie. L'efficacité globale était meilleure pour la doxylamine et le zolpidem que pour le placebo, sans différence significative entre les deux traitements, pour une prise de 2 semaines de traitement. Il n'y avait néanmoins pas de données d'efficacité d'un traitement plus long par la doxylamine dans l'insomnie chronique.

Une autre étude en 2017 en Russie a comparé l'efficacité de la doxylamine à la molécule russe « Reslip » équivalente (58), mettant en avant l'efficacité de la doxylamine dans l'insomnie à court terme avec peu d'effets indésirables constatés.

Il existe par contre de nombreuses études d'évaluation de la doxylamine associée à la vitamine B6 (pyridoxine) dans le traitement des nausées de la grossesse (59,60).

2.4.2. Mécanismes d'action de la doxylamine

Le succinate de doxylamine est un antihistaminique de la classe des éthanolamines (2), antagoniste sélectif des récepteurs de type H1 de l'histamine, situés principalement dans le thalamus, le cortex frontal et l'amygdale. Ces zones clés du cerveau doivent être activées pour induire l'éveil.

Le nom chimique de la molécule est : succinate de 2-[alpha-(2-diméthylaminoéthoxy)-alpha-méthylbenzyl]pyridine.

Elle entraîne également une inhibition dose-dépendante des récepteurs muscariniques augmentant la libération d'histamine et pouvant amoindrir les effets thérapeutiques de l'antagonisme H1 (61).

Les récepteurs muscariniques sont un sous type de récepteurs à l'acétylcholine, agissant par l'intermédiaire de la protéine G. Il existe 5 types de récepteurs muscariniques. Les récepteurs M1, M4 et M5 sont exprimés majoritairement dans le SNC. Les récepteurs M2 et M3 sont également exprimés en périphérie. La stimulation de ces récepteurs produit des effets végétatifs (bradycardie, sécrétion salivaire, sudation, vasodilatation périphérique, augmentation du péristaltisme intestinal et myosis).

La doxylamine a ainsi une affinité pour les récepteurs muscariniques à l'origine d'effets indésirables de type anticholinergique par son effet antagoniste (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire).

Voici un tableau d'affinité de la doxépine et de la doxylamine pour différents types de récepteurs (62) :

Sites de liaison	Doxépine	Doxylamine
H1	0,78	42
H3	>10000	>10000
alpha1b	12	>10000
alpha2a	1100	>10000
alpha2b	28	>10000
alpha2c	96	>10000
M1	18	490
M2	230	2100
M3	25	650
M4	20	380
M5	5,6	180
Transporteur NA	58	>10000
Transporteur 5-HT	95	>10000
Transporteur DA	–	>10000
5-HT2A	11	>10000
5-HT2C	200	>10000

Figure 2 – Affinité (K_i en nM) de la doxépine et de la doxylamine sur les sites de liaison recombinants humains sur cellules CHO ou HEK-293.

La doxylamine a principalement une affinité pour les récepteurs H1 avec 42 nM (53 fois inférieur à celle de la doxépine d'où la nécessité d'utilisation d'une dose plus importante) et M1, M2, M3, M4, M5.

La doxylamine a une très faible affinité (> 10 000 nM) pour les récepteurs 5-HT2a et 5-HT2c.

La doxylamine est au moins 4 fois plus sélective pour les récepteurs H1 que pour tout autre récepteur. La sélectivité reste modérée à 42 nM, mais elle permet une interaction plus ciblée avec les récepteurs H1 par rapport aux récepteurs muscariniques, et sera donc moins pourvoyeur d'effets indésirables de type anticholinergique avec une utilisation à une dose faible de 15mg par jour chez l'adulte jeune.

2.4.3. Pharmacocinétique de la doxylamine

Les études de pharmacocinétique réalisées montrent que la molécule est sécurisée et bien tolérée chez les adultes (58,63).

La concentration maximale (C_{max}) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (T_{max}) après la prise du comprimé (64).

La demi-vie d'élimination plasmatique ($T_{1/2}$) oscille entre 10 et 16 heures (65), elle est d'ailleurs allongée chez les sujets âgés. La doxylamine est partiellement métabolisée dans le foie par déméthylation et N-acétylation.

2.4.4. Interactions médicamenteuses

Les associations déconseillées (66) sont :

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et absorbants : diminution de l'absorption de certains médicaments ingérés simultanément. Il faut donc prendre ces médicaments à plus de 2 heures d'intervalle.
- Alcool éthylique : majoration par l'alcool de l'effet sédatif.

Les précautions d'emploi sont :

- Colestipol et résines chélatrices : la prise de résine peut diminuer l'absorption intestinale. Il faut donc prendre ces médicaments à plus de 2 heures d'intervalle.

Les interactions à prendre en compte sont :

- Hypnotiques : majoration de la dépression centrale.
- Laxatifs (type macrogol) : risque de diminution de l'efficacité du médicament administré concomitamment. Respecter un délai de 2 heures minimum.
- Médicaments atropiniques + anticholinestérasiques : risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique.
- Médicaments atropiniques + médicaments atropiniques : addition des effets indésirables.
- Médicaments atropiniques + médicaments à base de morphiniques ou dérivés de morphiniques (exemple : codéine ou tramadol) : risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.
- Médicaments sédatifs + médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale.

Il existe une interaction alimentaire avec le jus de pamplemousse par effet d'inhibition des cytochromes P450.

2.4.5. Effets indésirables potentiels

Les effets indésirables principaux sont ceux liés à l'effet anticholinergique de la molécule.

Les effets périphériques peuvent être : constipation, rétention urinaire aiguë, sécheresse buccale, troubles visuels (troubles de l'accommodation, vision floue, hallucinations, déficience visuelle), palpitations.

Les effets centraux peuvent être : troubles de la mémoire, dysfonctionnement exécutif, confusion mentale, désorientation temporo-spatiale, agitation, hallucinations, trouble du comportement.

Il est également possible d'avoir une rhabdomyolyse et une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK).

Enfin, une somnolence diurne est possible, nécessitant une adaptation de la posologie.

2.4.6. Précautions d'emploi et contre-indications

Les contre-indications absolues du traitement sont : crise d'asthme, enfant de moins de 15 ans, épilepsie, antécédent personnel ou familial de glaucome à angle fermé ou présence d'un glaucome à angle fermé, hypersensibilité, hypertrophie bénigne de prostate avec retentissement sur haut appareil urinaire, intoxication alcoolique aigue, intoxication par les dépresseurs du système nerveux central, phéochromocytome, rétention aigue d'urine.

Les précautions d'emploi sont : achalasie œsophagienne, allaitement, allongement de l'espace QT, antécédent d'alcoolisme, antécédent de convulsions, antécédent de toxicomanie, cardiopathie, grossesse, hypertension artérielle, hypertrophie bénigne de prostate, hypokaliémie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, lésion cérébrale, pathologie respiratoire chronique, reflux gastro-œsophagien, sténose du col vésico-urétéral, sténose du pylore, sujet âgé (62), syndrome du QT long congénital (67), traitement prolongé, trouble hydroélectrolytique, ulcère digestif.

Enfin, les sujets présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

2.4.7. Risques liés au traitement

Des cas de surdosage médicamenteux accidentels ou volontaires ont été rapportés dans la littérature (68–70), devant attirer l'attention des pharmaciens, car certains patients utilisent la doxylamine de façon détournée. La revue de la littérature à ce sujet (71) montrent que les manifestations cliniques principales sont les troubles de conscience et le syndrome anticholinergique : agitation, mydriase, trouble de l'accommodation, sécheresse buccale, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale (54). D'autres complications plus graves ont été notifiées à type de rhabdomyolyse pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aigue, pneumopathie d'inhalation ou convulsions.

Le traitement du surdosage est symptomatique, avec possible administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) si la prise en charge est précoce.

2.4.8. Spécialités disponibles

Il existe 5 spécialités contenant de la doxylamine :

- Sans ordonnance :
 - Donormyl® (Doxylamine 15 mg): indiqué dans l'insomnie occasionnelle, limité à 5 jours.
 - Lidène® (Doxylamine 15 mg) : indiqué dans l'insomnie occasionnelle, limité à 5 jours.
 - Dolirhumepro® (paracétamol 500 mg en association avec la pseudoéphédrine 30 mg le jour et doxylamine 7,5 mg avec paracétamol 500 mg seulement sur le comprimé bleu pour la nuit) : écoulement nasal.
- Sur ordonnance :
 - Cariban® (Doxylamine 10 mg et vitamine B6 ou Pyridoxine 10 mg).

- Xonvea® (Doxylamine 10 à 20 mg et vitamine B6 ou Pyridoxine 10 à 20 mg).

Ces molécules contiennent de la doxylamine associée à de la vitamine B6 et sont indiquées chez l'adulte dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique. A noter qu'elles sont contre-indiquées en utilisation concomitante d'inhibiteurs des isoenzymes du CYP450 et en cas de porphyrie.

Partie II : Partie expérimentale

1. Matériel et méthode

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative transversale sur les connaissances et les habitudes de délivrance de la doxylamine par le personnel servant au comptoir : étudiants en pharmacie, pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants préparateurs.

1.2. Questionnaire

Le questionnaire était un questionnaire Google Form à choix simples ou multiples, avec des questions/réponses totalement fermées. Le questionnaire était anonymisé, une déclaration CNIL n'a donc pas été nécessaire.

Il a été diffusé par le biais de l'ordre national des pharmaciens, ainsi que par les associations étudiantes et les réseaux sociaux à l'ensemble de la France.

1.3. Analyse statistique

Les tests ont d'abord été effectués avec le logiciel JAMOV. L'interprétation des données par la récupération sous format Excel du formulaire google n'a pas été possible. En effet, le logiciel a séparé les réponses, par exemple : choisir que la doxylamine était un antihistaminique sans cocher d'autres propositions constituaient une possibilité détachée de la possibilité de cocher la doxylamine avec son effet anticholinergique. Le logiciel a donc été bloqué par le nombre de variables et de modalités par variable.

Il a donc fallu rédiger un algorithme avec RStudio pour réorganiser les données, le but étant de réduire le nombre de combinaisons possibles en notant la commande « TRUE » lorsque la réponse était cochée et « FALSE » lorsque la proposition n'était pas cochée. Un encodage "one-hot" a été nécessaire afin de pré-traiter des données catégorielles associées aux questions à choix multiples pour être utilisées dans la modélisation. L'objectif est de réduire le nombre de modalités et de les séparer en

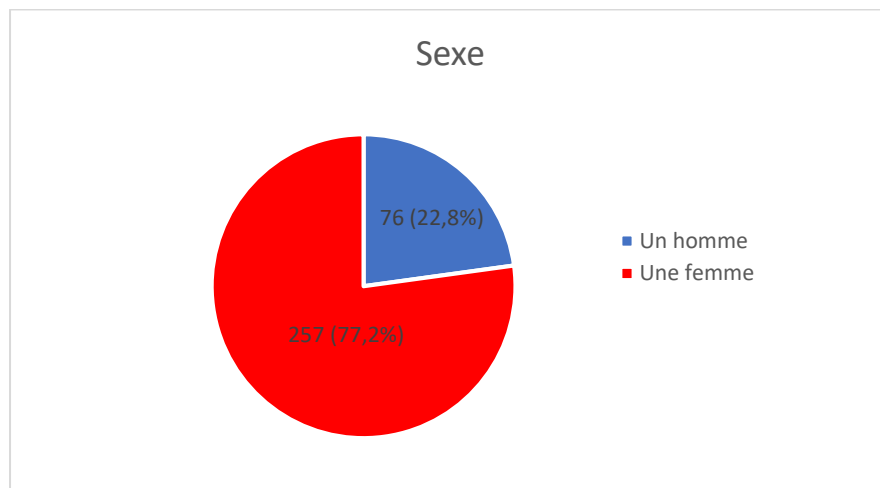
différentes variables. Chaque état possible de la variable catégorielle est représenté par une **variable supplémentaire** qui prend la valeur **1 si cet état est présent ou 0 s'il est absent**.

JAMOVl ne permettait pas une analyse croisée de plus de trois facteurs, rendant la question 14 et ses 10 propositions, non interprétables, voire non exploitables. Pour ces données, le logiciel MiniTab[®] a dû être utilisé. Le fichier Excel final se trouve en annexe 1.

2. Résultats

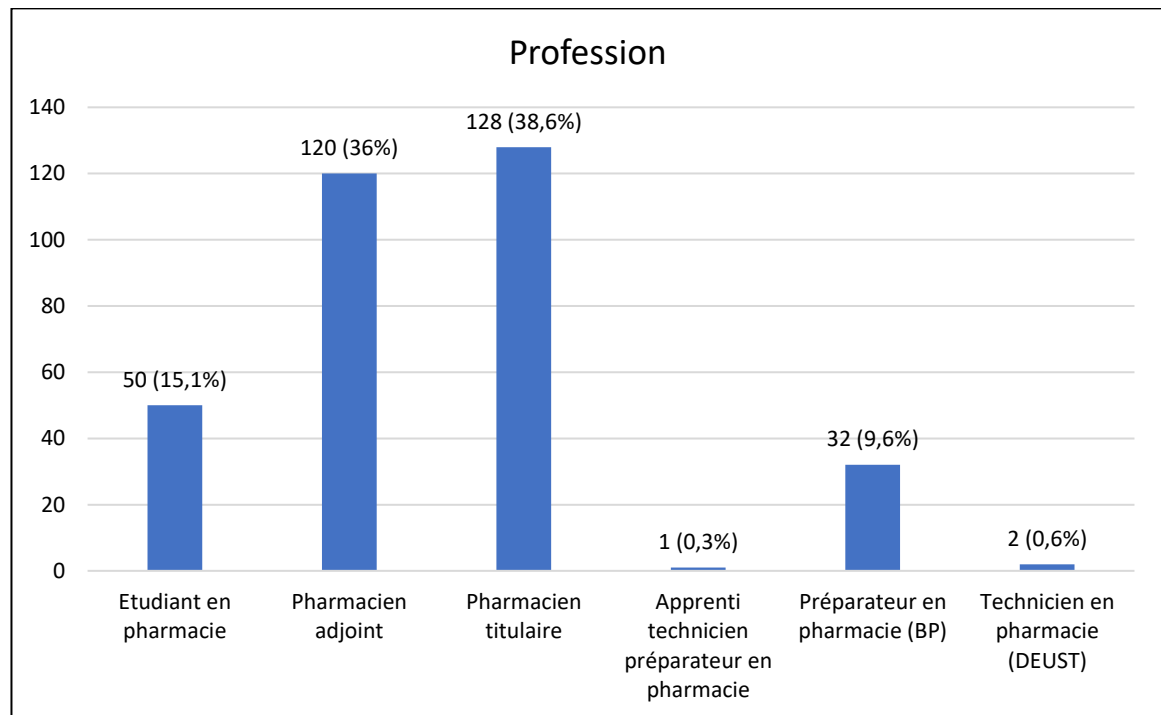
Le questionnaire a permis d'obtenir 333 réponses qui sont toutes exploitables.

Question 1 : Etes-vous une femme/un homme ?



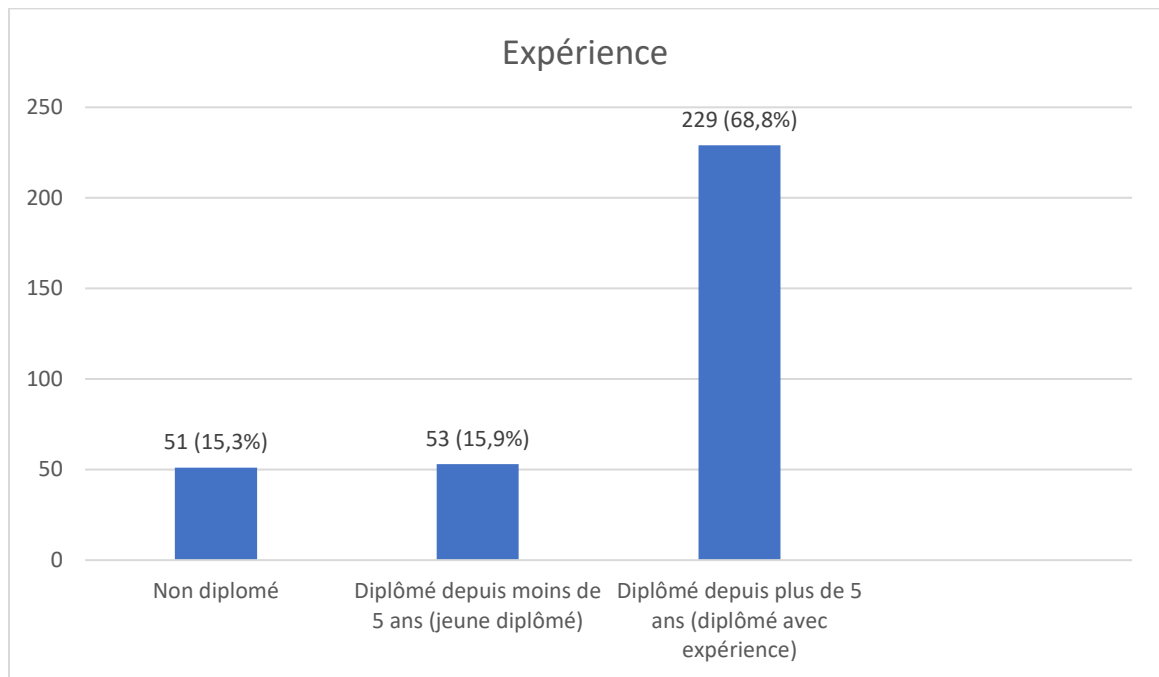
Nous pouvons constater que la majorité des personnes ayant répondu au questionnaire sont des femmes.

Question 2 : Quel est votre métier au sein de l'officine ?



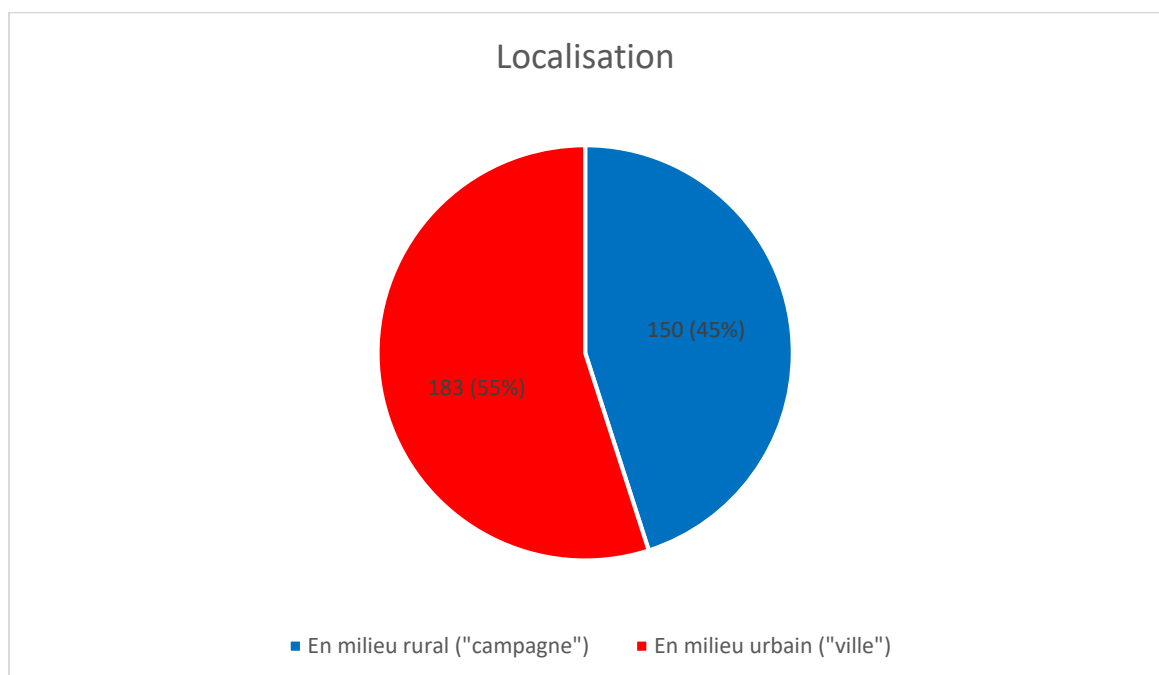
Parmi les personnes ayant répondu au questionnaire, les pharmaciens titulaires représentent 128 personnes soit un total de 38,6% de l'échantillon. Les pharmaciens adjoints sont au nombre de 120 soit 36%, puis les étudiants en pharmacie représentent 15,1%. Les préparateurs en pharmacie (BP) représentent 32 personnes (9,6%) et enfin les techniciens en pharmacie (DEUST) sont 2 (0,6%). Cela est cohérent car ce diplôme est récent et la première promotion a été diplômée en 2023, ils rejoignent donc les effectifs des préparateurs. Nous retrouvons un seul apprenti préparateur/technicien en pharmacie.

Question 3 : Quelle est votre expérience ?



La majorité des répondants sont diplômés depuis plus de 5 ans (68,8%). Ceux qui sont diplômés depuis moins de 5 ans et ceux qui ne sont pas diplômés représentent respectivement 15,9% et 15,3%.

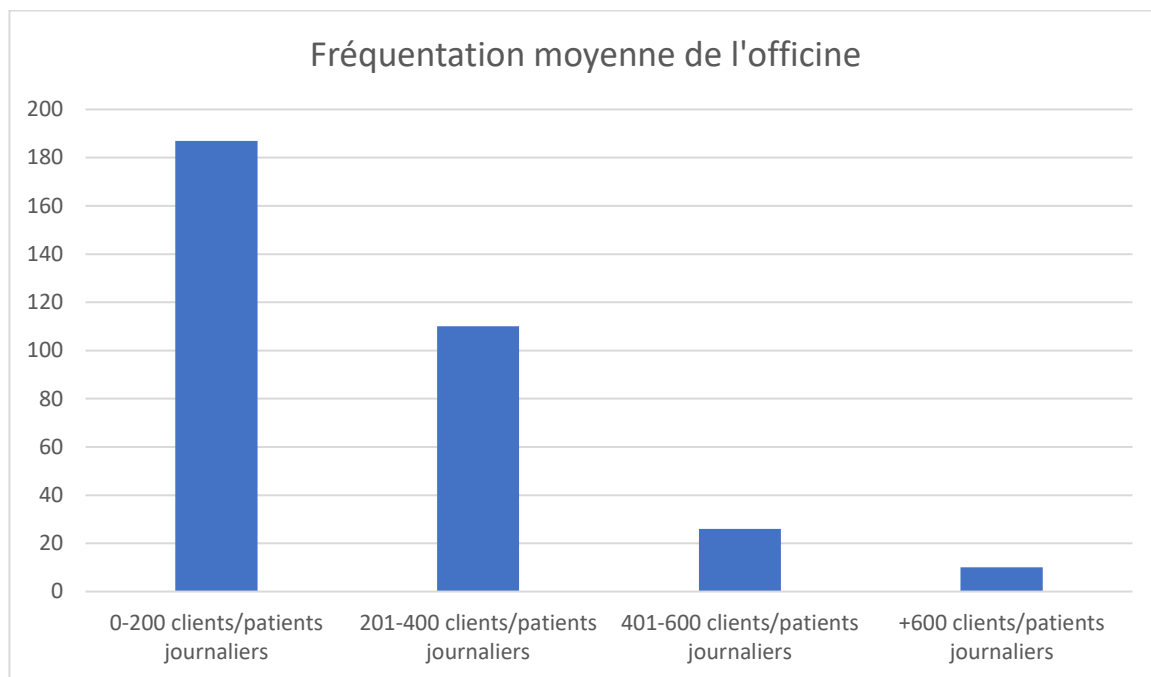
Question 4 : Où se situe votre officine ?



On retrouve 55% de répondants issues de la campagne malgré une population moins concentrée, pour 45% de répondants en ville. Cela reste plutôt équilibré. Cependant, on peut noter une

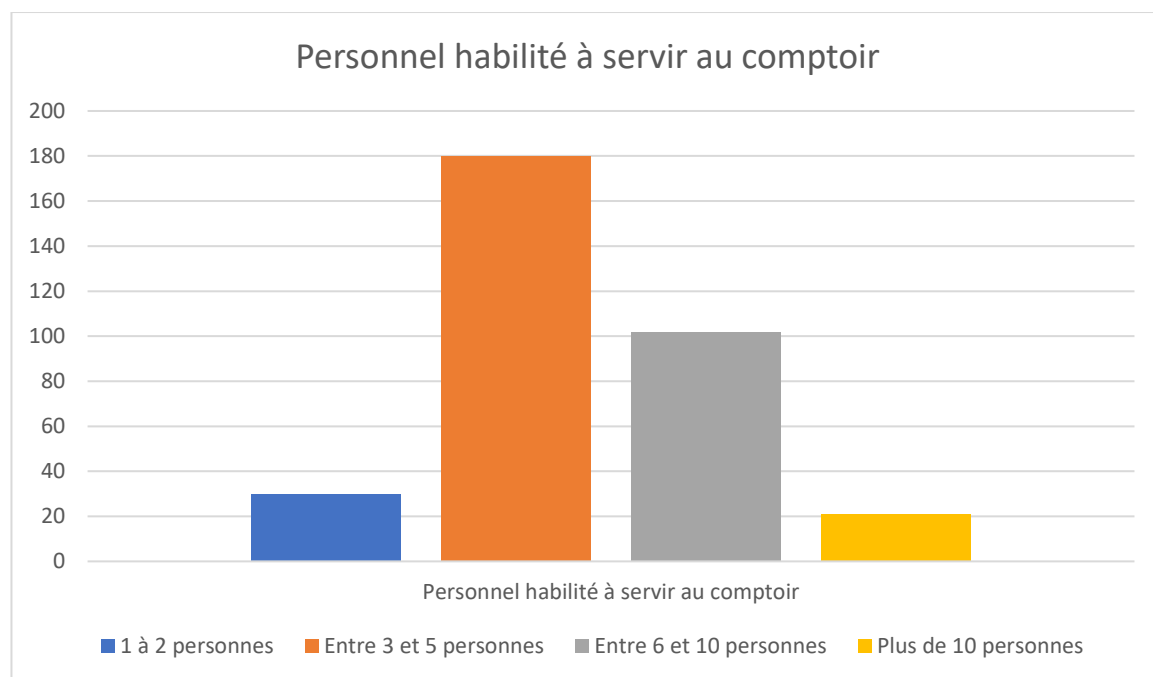
ambiguïté sur les zones semi-urbaines et semi-rurales, l'interprétation du répondant peut changer au sein d'une même pharmacie, il s'agit d'un biais d'évaluation.

Question 5 : Quelle est la fréquentation moyenne journalière dans votre officine ?



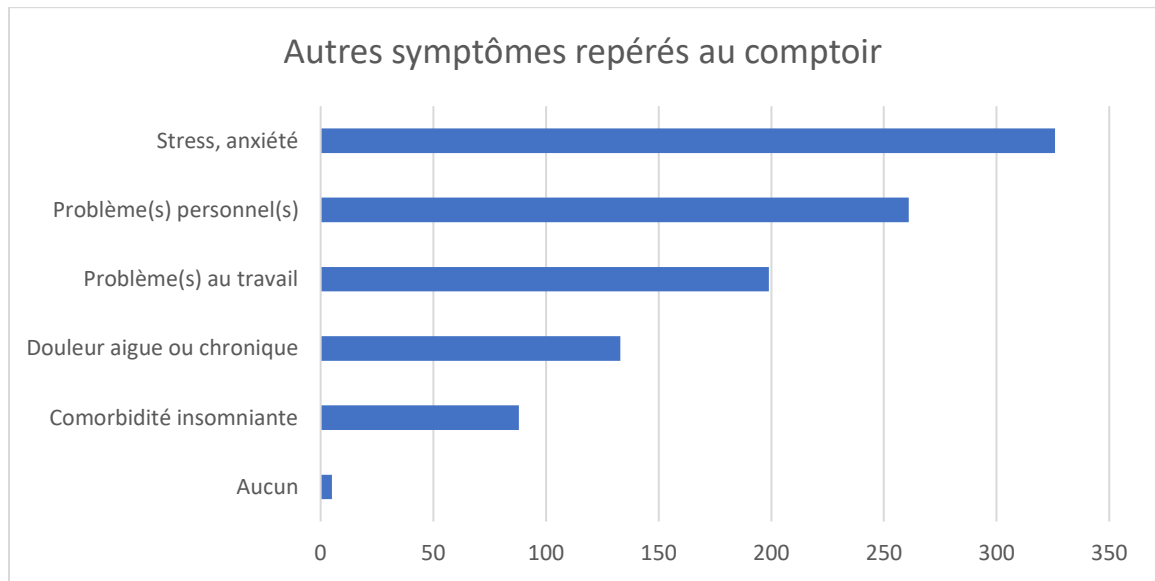
La majorité des répondants, c'est-à-dire 56,2% soit plus de la moitié de l'échantillon, sont issus d'officine servant moins de 200 clients/patients par jour. Nous retrouvons ensuite 33% de professionnels travaillant dans des officines et servant entre 201 et 400 clients/patients par jour. Quant aux catégories servant plus de 401 clients par jour, elles représentent une très faible minorité de réponses avec respectivement 7,8% et 3% de l'échantillon.

Question 6 : Combien de personnes dans votre équipe sont habilitées à servir au comptoir quotidiennement ?



Plus de la moitié des répondants déclarent travailler dans une officine dans laquelle peuvent servir entre 3 et 5 personnes (180 réponses pour 54,1% de l'échantillon). Viennent ensuite les réponses « Entre 6 et 10 personnes » pour 102 d'entre eux, soit 30,6% des répondants. Les petites officines employant 1 à 2 personnes servant au comptoir correspondent à 9% de l'échantillon, et les grandes officines employant plus de 10 personnes servant au comptoir sont de 6,3%, les deux extrêmes représentent un faible pourcentage de l'échantillon total (15,3%).

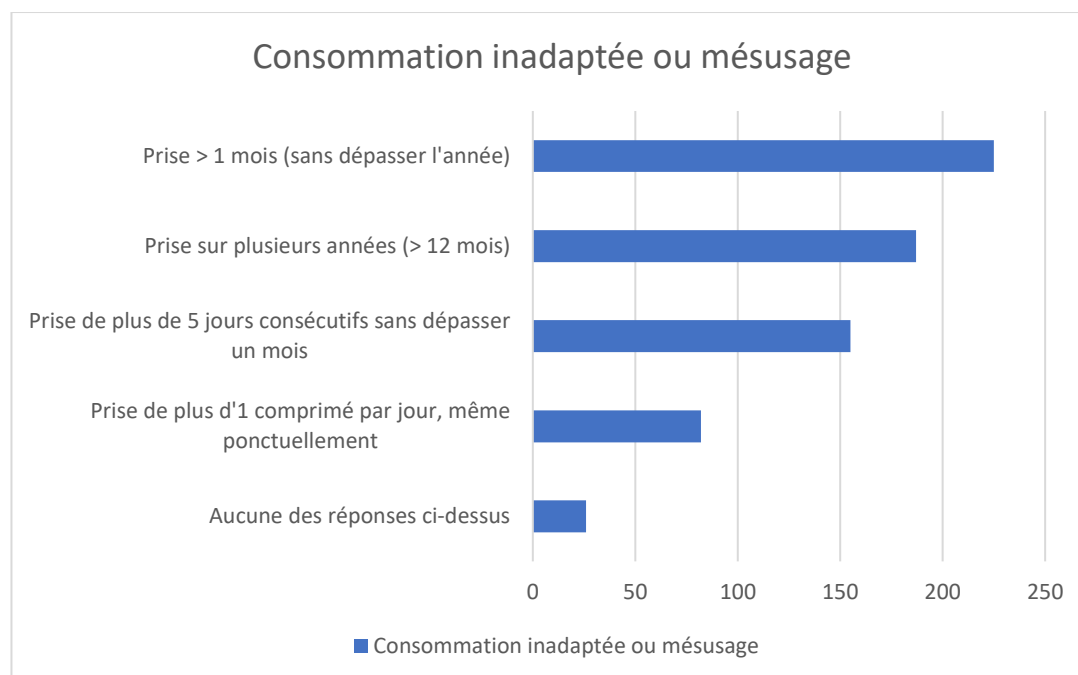
Question 7 : Parmi les patients se présentant à l'officine pour une prise en charge de leur insomnie, avez-vous fréquemment repéré ou suspecté d'autres symptômes ?



Si la réponse était « oui », alors il était possible de choisir plusieurs réponses, ou de choisir « aucun » pour dire non.

Une très large majorité de répondants a choisi la proposition « Stress, anxiété », soit 97,9% de l'échantillon. Les problèmes personnels représentent 78,4% des réponses. Les problèmes au travail représentent 59,8% des réponses. La douleur, aigue ou chronique, représente 39,9% des réponses. Les comorbidité insomniantes, c'est-à-dire les pathologies pouvant induire une insomnie, sont retrouvées chez 26,4% des répondants. Enfin, 1,5% des répondants, soit 5 personnes, ont répondu n'avoir repéré aucun symptôme au comptoir.

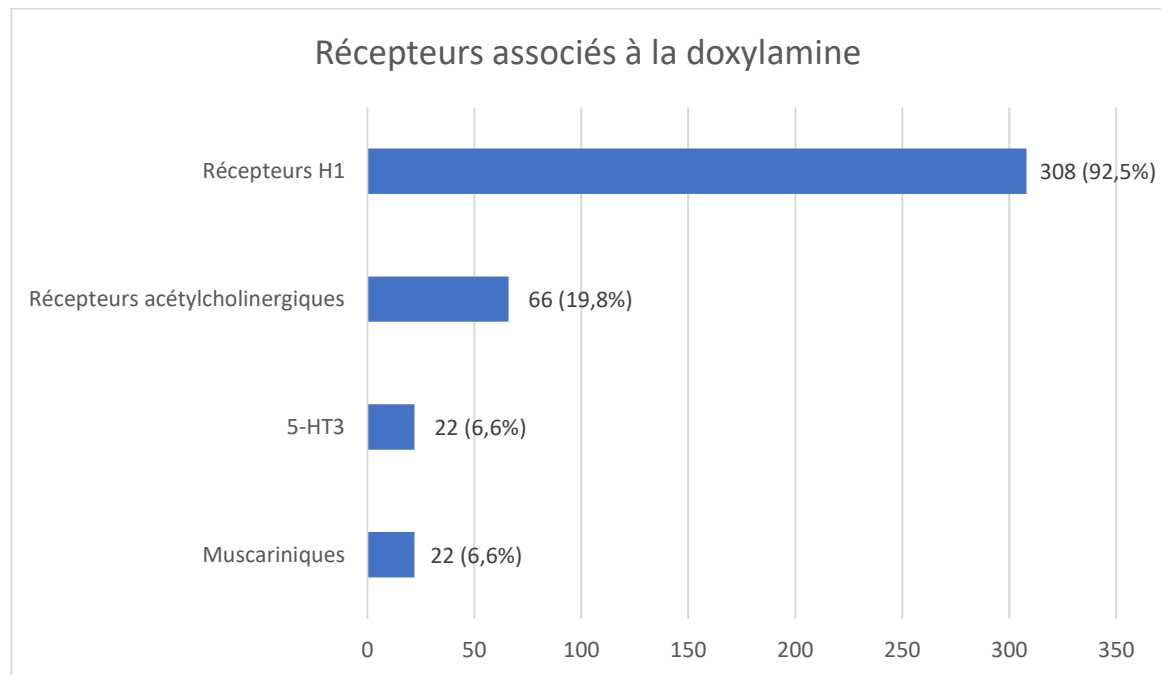
Question 8 : Avez-vous constaté ou entendu, en questionnant vos patients, parler d'une consommation inadaptée de la doxylamine ?



Il était possible de choisir plusieurs réponses sur cette question.

Il y a 67,6% des répondants qui ont constaté une prise régulière de doxylamine pendant plus d'un mois. 56,2% ont constaté une prise sur plusieurs années. 46,5% ont constaté une prise sur plus de 5 jours consécutifs mais sans dépasser 1 mois.

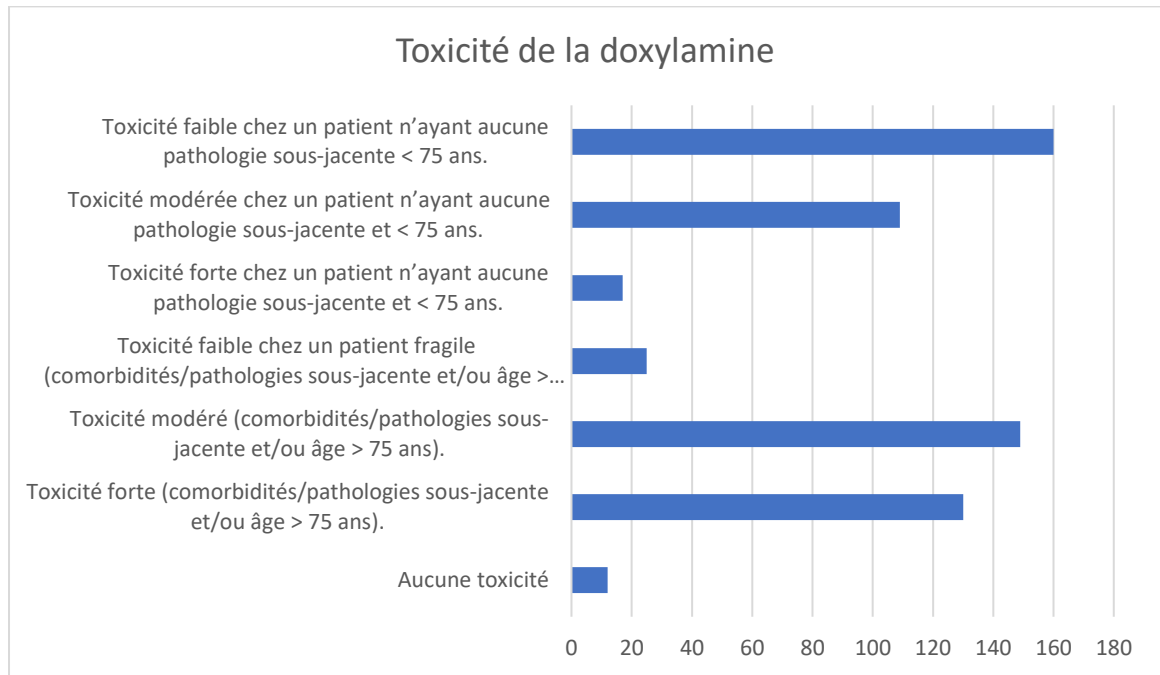
Question 9 : D'après vos connaissances, quel(s) récepteur(s) associez-vous à la doxylamine ?



Une majorité de répondants ont connaissance que le récepteur principal et recherché en premier concerne les récepteurs H1, liés à l'éveil, 92,5% d'entre eux ont coché cette proposition. Les récepteurs acétylcholinergiques (sans préciser s'il s'agit ici des récepteurs nicotiniques ou muscariniques ici) représentent que 19,8% des réponses, ont-ils pensé aux récepteurs acétylcholinergiques muscariniques ou aux nicotiniques qui ne sont pas mis en jeu avec la doxylamine ? Les récepteurs sérotoninergiques (5-HT3) et muscariniques représentent 6,6% respectivement.

Il est possible qu'il y ait un bien de vérification (consultation du RCP par exemple).

Question 10 : Pensez-vous que la doxylamine présente une toxicité chez certains patients ?

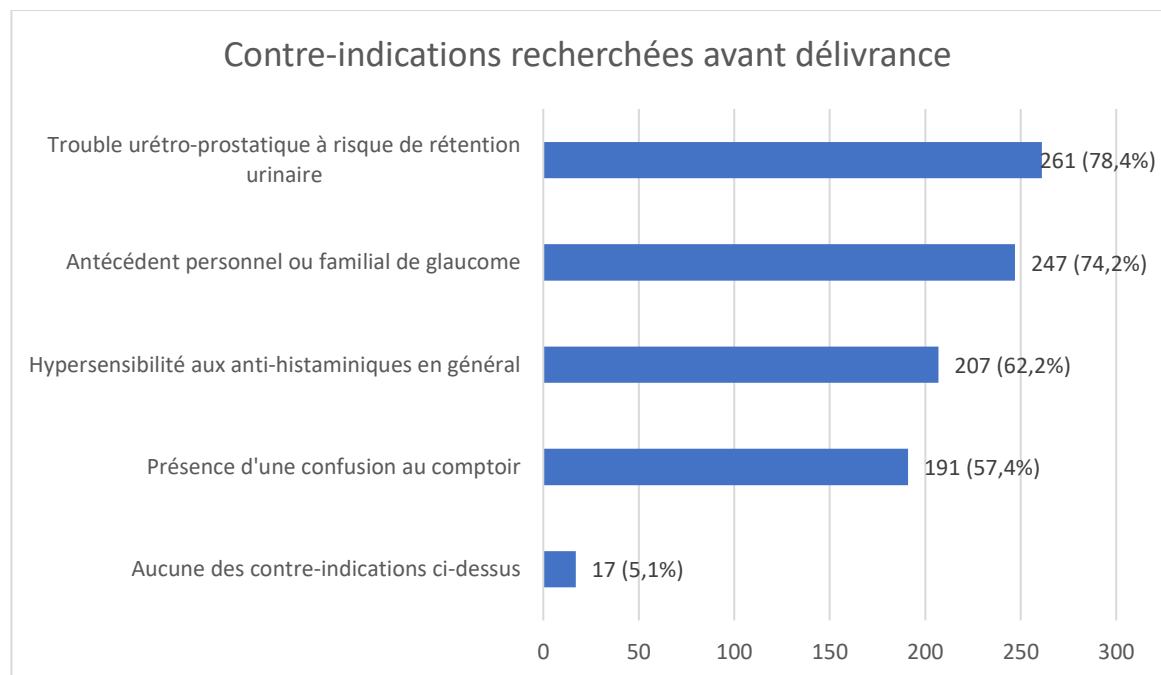


48% des répondants estiment que la doxylamine a une faible toxicité chez un patient sans pathologie de moins de 75 ans. 32,7% l'estiment plutôt modérée dans les mêmes conditions. Enfin, 5,1% des répondants estiment que la toxicité est forte chez ce type de patient.

Les professionnels ont tendance à considérer que la toxicité est modérée (44,7%) voire forte (39%) lorsque le patient a plus de 75 ans et possède une ou plusieurs comorbidités. Finalement, 7,5% de l'échantillon pense que la toxicité de la doxylamine est faible chez ce type de patients.

Il est à noter que 3,6% estiment que la doxylamine ne présente aucune toxicité.

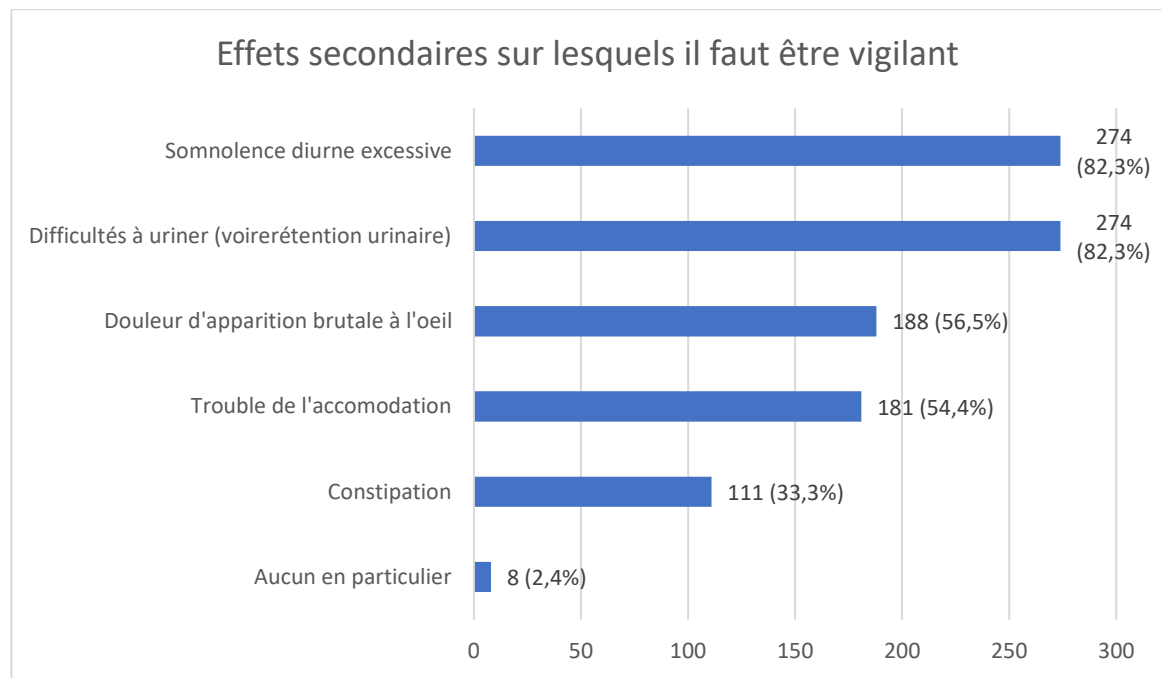
Question 11 : Quelles contre-indications principales recherchez-vous en délivrant ce médicament ?



78,4% des professionnels sont vigilants quant au risque de rétention urinaire ou de trouble uréthro-prostatique. 74,2% d'entre eux s'intéressent aux antécédents personnels ou familiaux de glaucome. 62,2% recherchent une hypersensibilité aux antihistaminiques.

Ils ne sont plus que 57,4% à rechercher une confusion, bien que ce traitement soit pourvoyeur de syndrome confusionnel ou de facteur aggravant. Enfin, 5,1% ne recherche aucune des contre-indications ci-dessus.

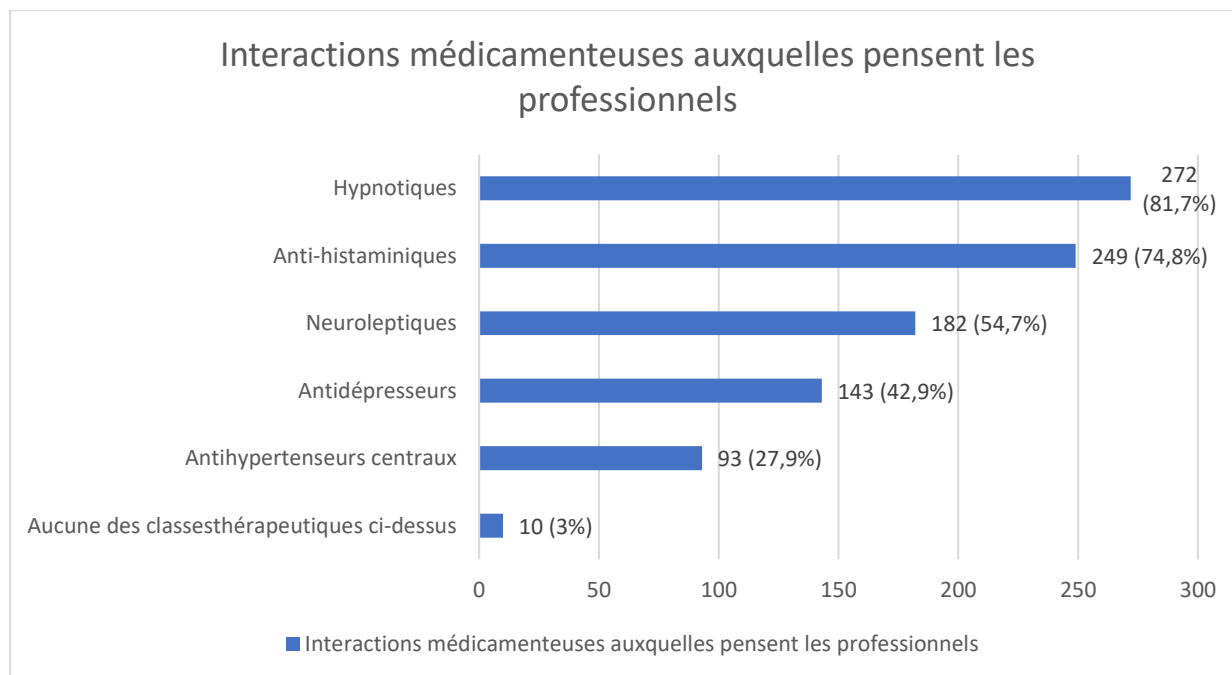
Question 12 : Quels sont, selon vous, les effets secondaires sur lesquels il faut être vigilant ?



82,3% des répondants sont vigilants sur la somnolence diurne excessive et sur d'éventuelles difficultés à uriner.

La douleur brutale à l'œil est recherchée par 56,5% de l'échantillon et les troubles de l'accommodation par 54,4% des répondants. Par ailleurs, la constipation est recherchée par 33,3% des professionnels. Enfin, 2,4% d'entre eux n'associent aucun effet indésirable à la doxylamine.

Question 13 : A quelles interactions médicamenteuses pensez-vous en délivrant cette molécule tout en vérifiant le dossier pharmaceutique et les délivrances récentes du patient lorsque cela est possible ?



Parmi les interactions médicamenteuses auxquelles pensent les professionnels de santé, on retrouve les hypnotiques pour 81,7%, les antihistaminiques à 74,8%, les neuroleptiques pour 54,7%.

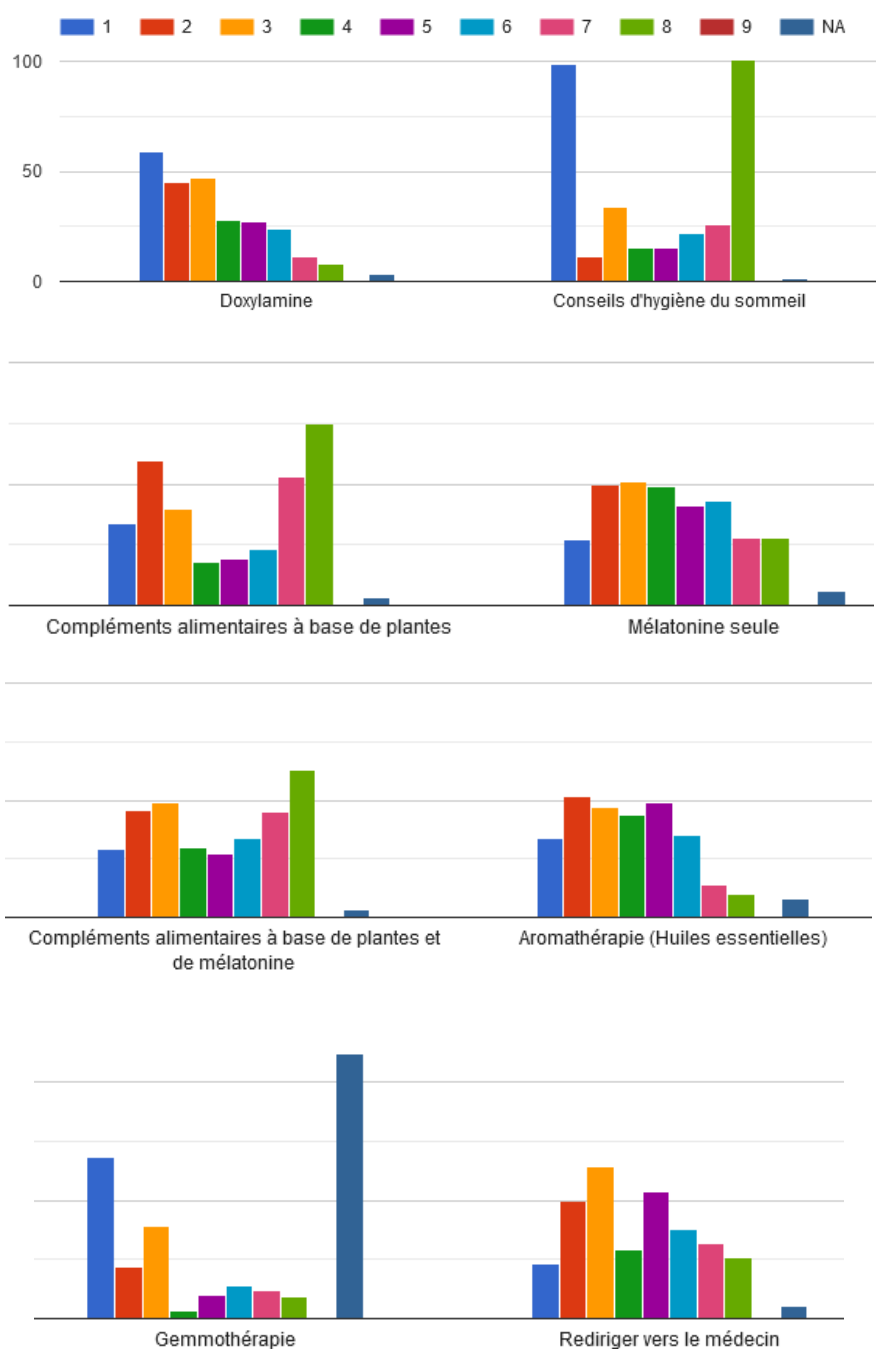
Les antihypertenseurs centraux n'ont été choisis que par 27,9%. Enfin, 3% de l'échantillon estime qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec les classes précédemment citées.

Question 14 : Hiérarchisez, par ordre de priorité, ce que vous délivrez et conseillez au patient dans votre pratique habituelle dans le cadre d'insomnies transitoires sans cause identifiée (vous pouvez indiquer les solutions thérapeutiques que vous n'utilisez pas ou n'avez pas en officine) :

9 = je ne le conseille pas dans ma pratique.

NA = je ne possède pas ces produits dans mon officine.

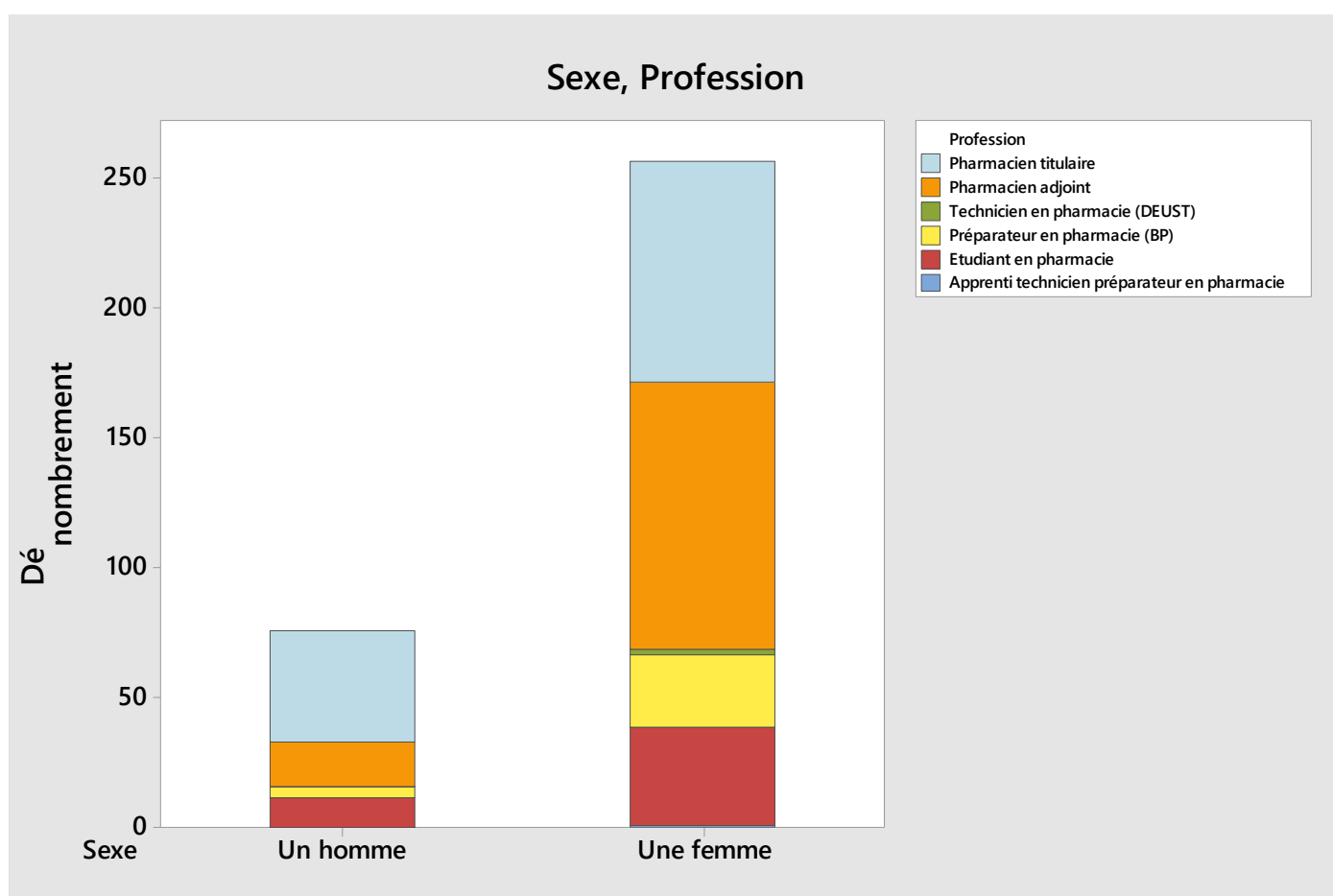
Cette question ne peut pas être mise en statistique descriptive car il y a bien trop de graphiques et de valeurs numériques. Elle est utilisée comme comparatif dans les tests d'Anova. Voici ce que cela donne, ci-dessous. En bleu, nous avons le choix 1, si l'on prend l'exemple de la doxylamine, cela veut dire que plus de 50 personnes l'ont mise en première position dans leur conseil en pratique.



3. Dénombrement croisé

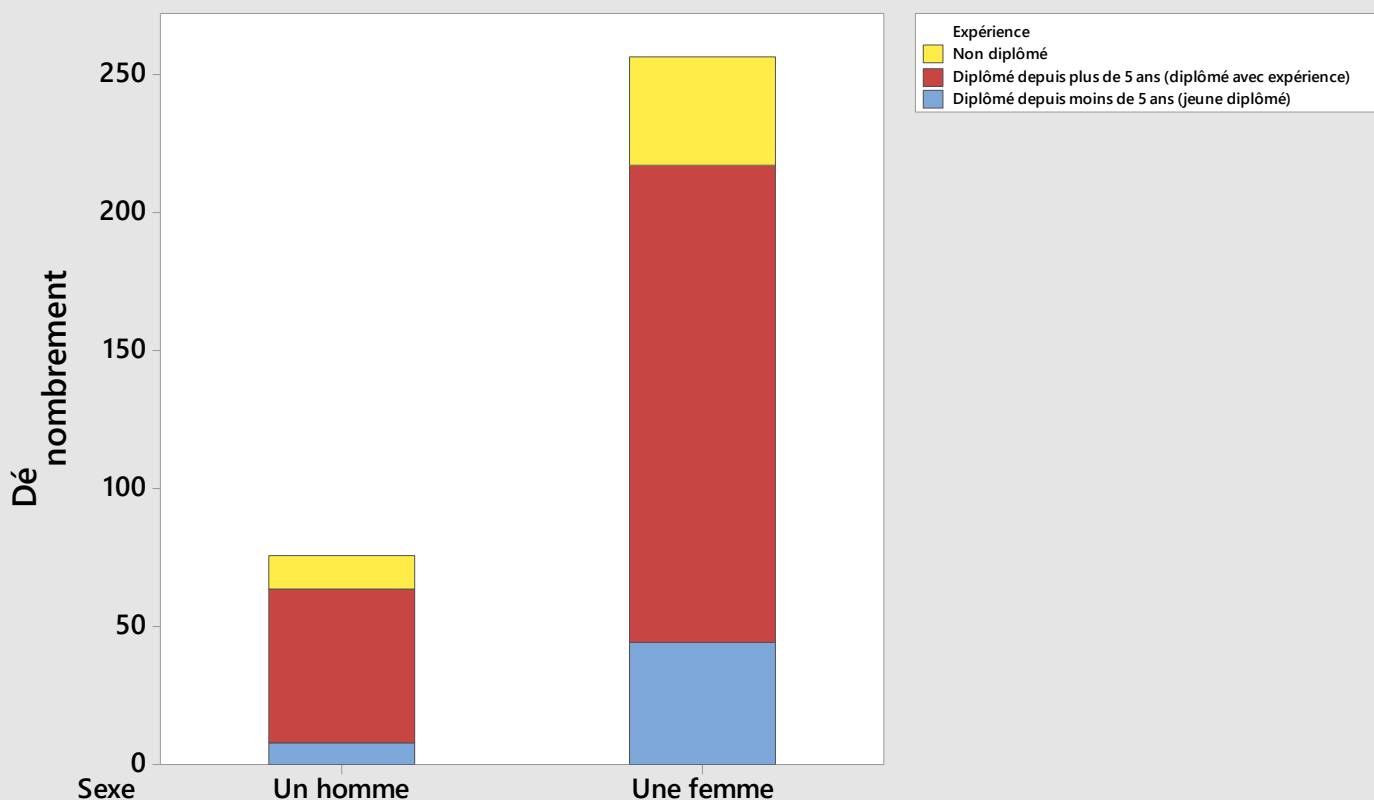
A la suite des statistiques univariées, le dénombrement croisé permet d'observer des statistiques multivariées. C'est une méthode permettant l'analyse quantitative de la relation entre deux ou plusieurs variables différentes.

Il est possible de mettre en lien différents facteurs tels que le sexe et la profession, ces données sont intéressantes et permettent de distinguer qui est le professionnel de santé derrière les réponses. Cela permet aussi de préciser un peu ces statistiques descriptives et mieux voir qui sont les répondants.

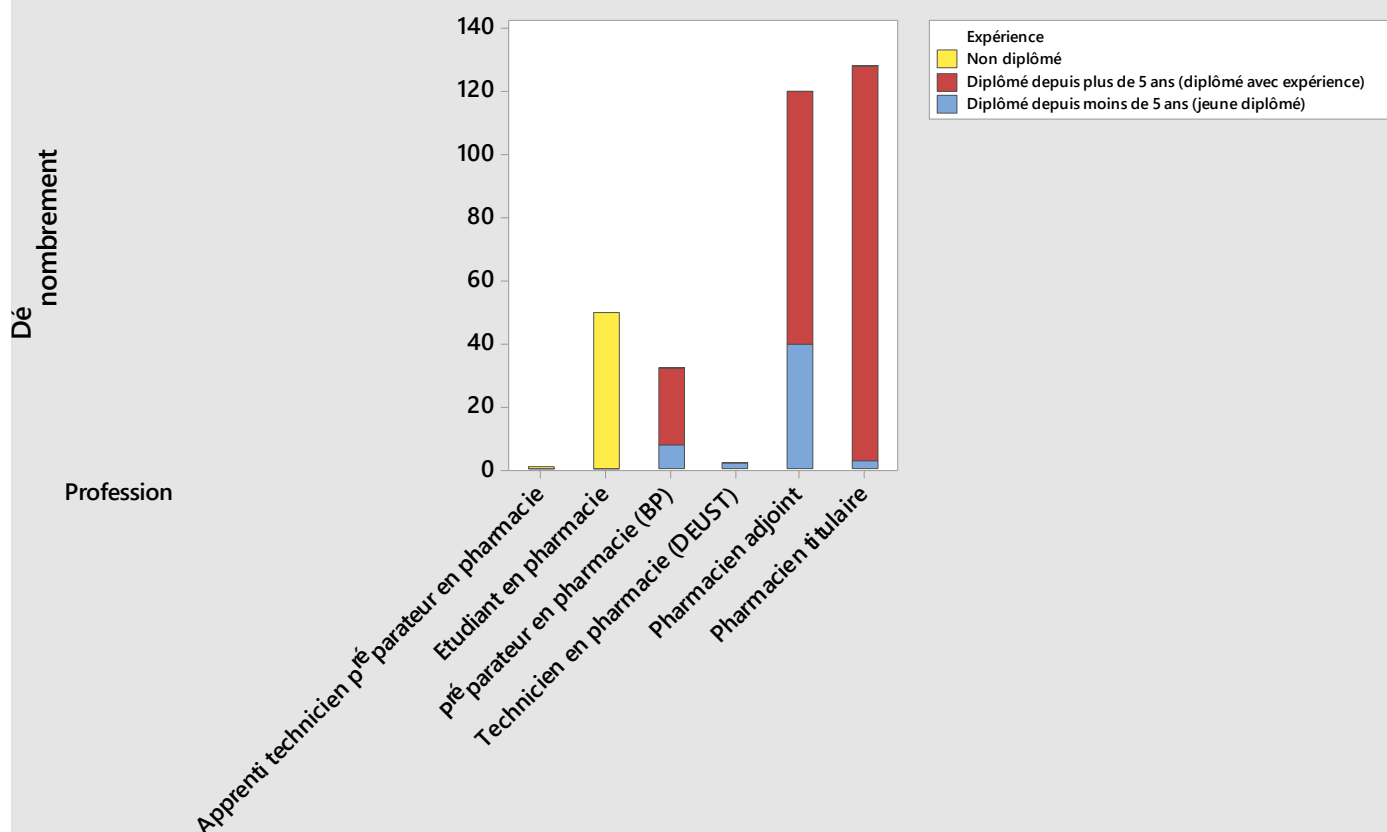


Il y a sur ce graphique une majorité de pharmaciens adjoints, qui sont surtout des femmes. Les pharmaciens sont plus nombreux à être titulaires chez les hommes que chez les femmes en proportion. Les étudiants en pharmacie qui ont répondu au questionnaire sont en majorité des femmes. On retrouve à peu près le même nombre de pharmaciens titulaires chez les femmes et les hommes.

Sexe, Expérience

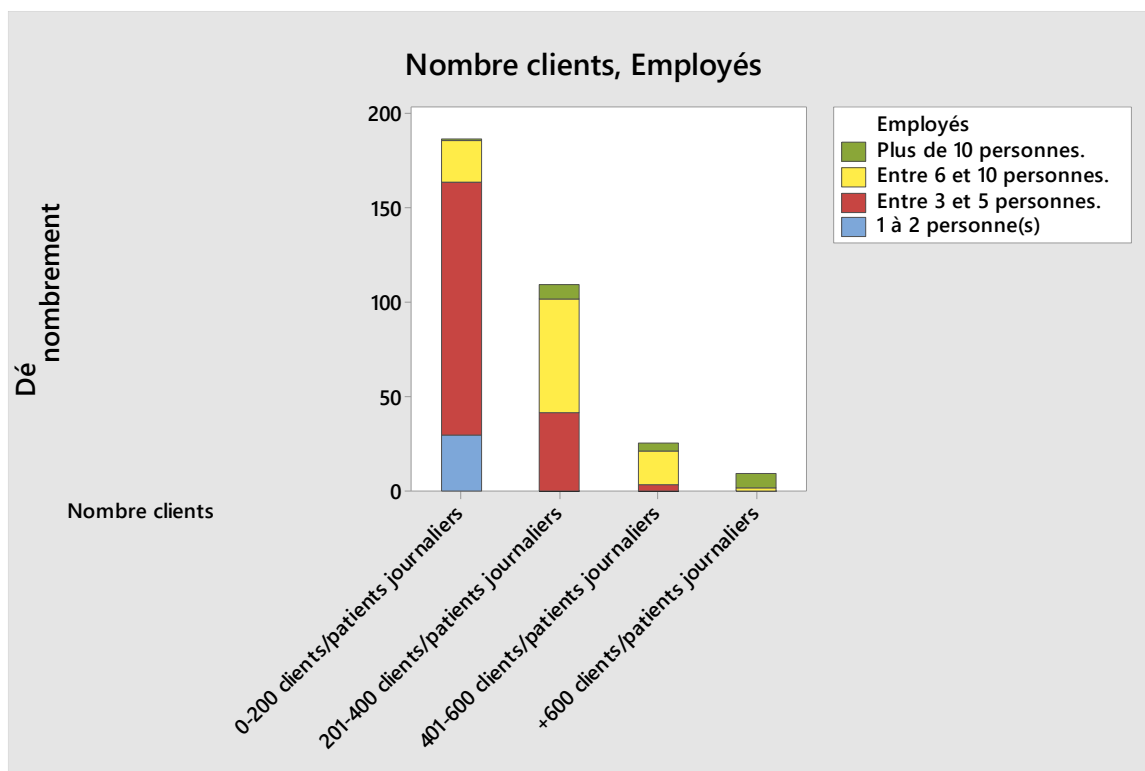


Profession, Expérience

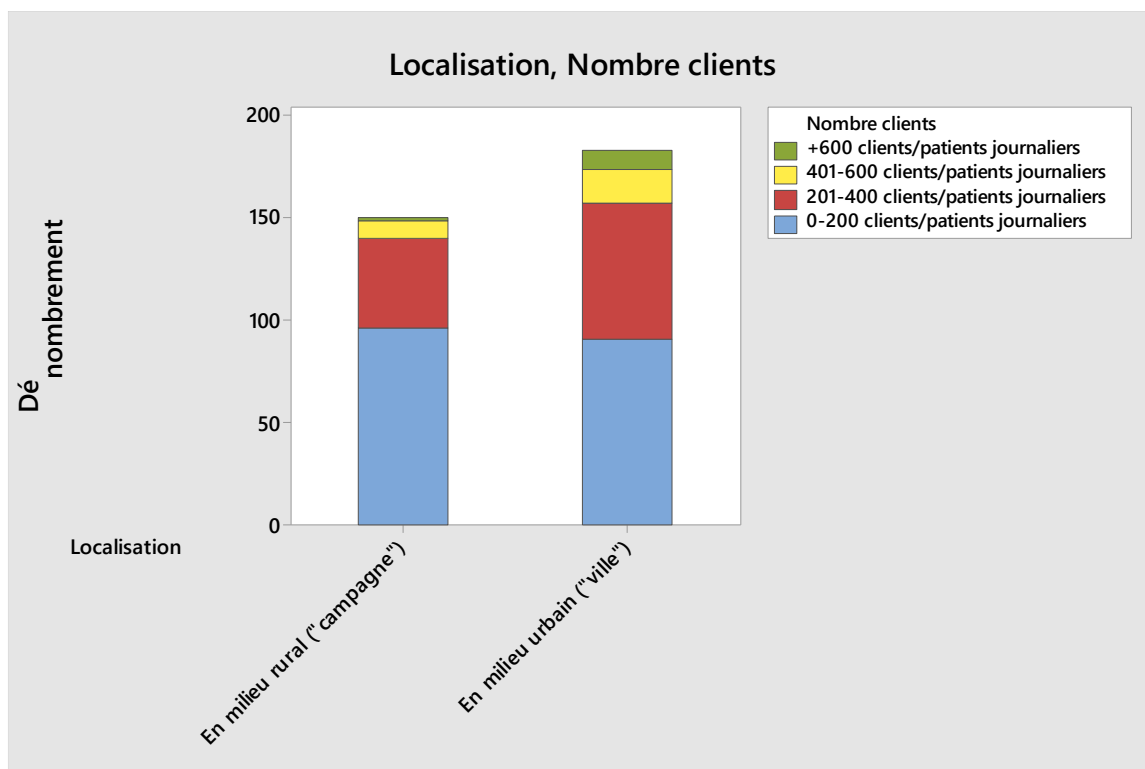


Une majorité de répondants est plutôt expérimentée avec un diplôme depuis plus de 5 ans.

En croisant les données, on retrouve plus de personnes d'expérience chez les pharmaciens adjoints, chez les préparateurs et chez les titulaires.



Nous observons ici une corrélation intéressante entre le nombre d'employés pouvant servir au comptoir et le nombre de clients : plus de 600 clients par jour retrouvent majoritairement plus de 10 employés servant au comptoir. Les pharmacies servant moins de 200 clients/patients par jour ont plutôt une équipe constituée de 3 à 5 personnes.



En valeur absolue, on retrouve autant de « 0-200 clients/patients journaliers » (zone bleue) en ville et en campagne, cependant, en proportion, on observe que ces zones bleues représentent près de 2/3 des pharmacies de campagne pour environ un peu plus de la moitié en ville.

Au-delà de 200 clients par jour, on observe une part beaucoup plus importante en ville qu'à la campagne.

4. Etude multifactorielle (Tests d'Anova)

Le test d'Anova correspond à l'analyse de la variance, c'est une méthode analytique très puissante qui permet de mettre en avant soit des différences, soit des dépendances, et ce entre plusieurs groupes statistiques. Le but ici est donc d'étudier une variable quantitative à laquelle est attribuée une ou plusieurs variables qualitatives : il s'agit là de variables catégorielles. Ces dernières sont appelées « facteurs » ou « facteurs de variabilité ». Ce type de test permet de faire varier plusieurs facteurs notamment en fonction du choix ou non de la doxylamine. Mon facteur à faire varier en priorité est la place de la doxylamine dans les choix possibles : les répondants choisissent-ils la doxylamine plus rapidement ou plus tardivement en fonction de leurs connaissances sur la molécule, ses cibles thérapeutiques, sa toxicité, ses interactions et la manière globale dont la molécule est vue par les répondants au fil des questions. Concrètement, l'ANOVA met en lumière l'existence de diverses interactions entre ces facteurs de variabilités et la variable quantitative principale étudiée (donc la le choix de la doxylamine).

Une valeur de $p < 0,05$ indique un effet statistiquement significatif.

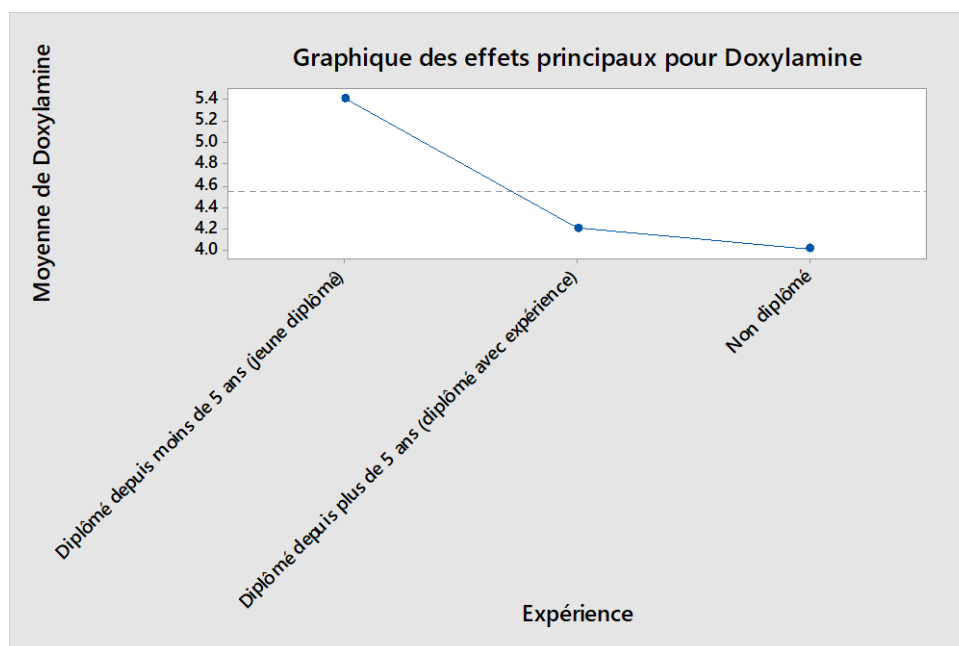
Analyse de variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Expérience	2	67.63	33.817	3.93	0.021
Q9_HT3	1	32.51	32.512	3.78	0.053
Q9_acetylcholinergiques	1	40.92	40.924	4.75	0.030
Q8_plusD1compriméjour	1	21.47	21.468	2.49	0.115
Q7_insomnie	1	32.51	32.510	3.78	0.053
Erreur	323	2779.99	8.607		
Total	329	2971.30			

Le fait d'être un homme ou une femme génère une p-value de 0,918 (donc $> 0,05$) et n'est donc pas statistiquement significatif et n'a probablement pas d'impact dans le choix ou non de la molécule. Le fait d'avoir choisi les récepteurs 5-HT3 dans les cibles de la doxylamine, n'a pas d'impact statistiquement significatif sur l'ordre des choix : doxylamine ou complément alimentaire ou mélatonine ou autre.

Dans le tableau, les p-values de l'expérience (0,021) et du choix de la cible des récepteurs acetylcholinergiques (0,03) a un impact statistiquement significatif sur le choix de la doxylamine fait par les répondants.

4.1. L'expérience



Si l'on précise le niveau d'expérience avec le graphique ci-dessus, l'expérience a une p-value de 0,021 et on retrouve donc une différence statistiquement significative dans le choix de la doxylamine en fonction de cette expérience (non diplômé, moins de 5 ans de diplômes et plus de 5 ans

de diplômés). Les non diplômés choisissent la doxylamine en 4^{ème} position en moyenne, et donc plus souvent que les diplômés avec expérience qui eux-mêmes la choisissent 4,2^{ème} position en moyenne. Les professionnels jeunes diplômés la conseillent bien moins souvent car elle est placée en 5,4^{ème} position en moyenne.

Regroupements statistiques en fonction de l'expérience (Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.)

Comparaisons deux à deux de Tukey : Expérience

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

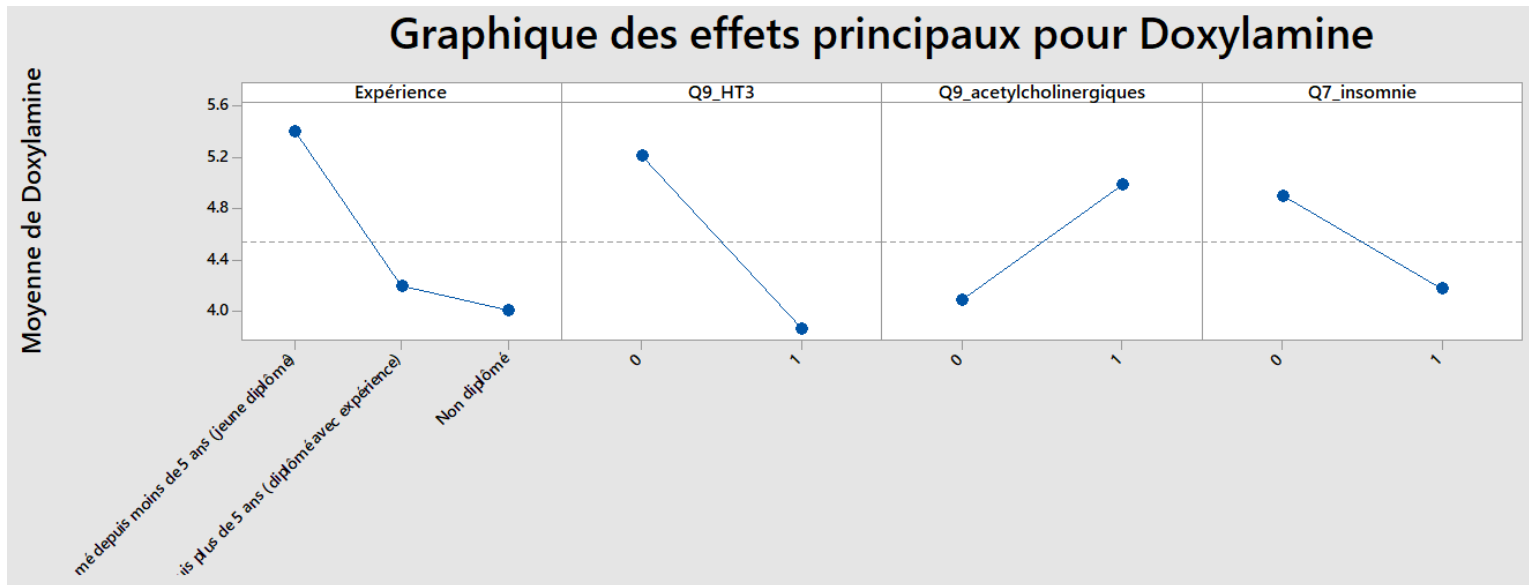
Expérience	N	Moyenne	Groupement
Diplômé depuis moins de 5 ans (jeune diplômé)	52	5.40891	A
Diplômé depuis plus de 5 ans (diplômé avec expérience)	228	4.20459	B
Non diplômé	50	4.01161	B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

Les comparaisons deux à deux de Tukey dans les comparaisons multiples permettent (dans l'ANOVA) d'établir des intervalles de confiance pour toutes les différences possibles deux à deux entre des moyennes de niveaux de facteurs, tout en contrôlant le taux d'erreur famille à un niveau qu'il faut spécifier.

Ainsi, le tableau ci-dessus appuie le graphique précédent, le groupe A correspond à ceux qui donnent la doxylamine plus loin dans leurs choix (il s'agit bien des jeunes diplômés) alors que le groupe B correspond aux personnes donnant la doxylamine plus souvent et plus vite dans les premiers choix de délivrance. Pour l'illustrer, cela signifie que les non diplômés et les diplômés depuis plus de 5 ans donneront la doxylamine plus facilement en premier lieu que les jeunes diplômés qui se montrent plus prudent en la proposant en 5^{ème} position en moyenne.

4.2. Hiérarchisation des choix de la doxylamine



Dans l'algorithme de regroupement des données ayant permis l'analyse des données par tests d'Anova, 0 correspond à une absence de choix de la proposition, et 1 est la présence de choix (la personne a coché la réponse).

Sur le graphique des récepteurs acétylcholinergiques, les répondants n'ayant pas coché la réponse (donc 0) ont tendance à mettre la doxylamine en 4^{ème} position en moyenne alors que lorsqu'ils sont sélectionnés dans les réponses (donc 1), le professionnel aura plutôt tendance à positionner la doxylamine plus loin dans ses choix (5^{ème} position). La p-value étant de 0,03, cela est statistiquement significatif.

Les autres graphiques ne sont pas interprétables car non statistiquement significatifs (les p-value sont supérieures à 0,05).

5. Discussion

Concernant l'échantillon étudié, par rapport au sexe féminin/masculin, il semble plutôt représentatif de la population générale puisque d'après les statistiques connues dans la population de pharmaciens, il y avait 68% de femmes dans la profession en 2022 (72). Il y a plus d'hommes qui sont pharmaciens titulaires dans l'échantillon que de femmes, a contrario des données statistiques donnant 56% de femmes titulaires pour 44% d'hommes. L'immense majorité des préparateurs en pharmacie est également de sexe féminin à plus de 90% (73). Le pourcentage de femmes répondant est donc en adéquation avec le profil recherché, ce qui montre une bonne représentativité de l'échantillon.

Ces résultats sont cependant à nuancer car la majorité des répondants de l'enquête sont des pharmaciens (74,6%), adjoints ou titulaires. Or ils sont moins nombreux (53 105 en 2022, adjoints et titulaires) que les préparateurs en pharmacie (71 000), ce qui a pu induire un biais de sélection puisque leur niveau de connaissance peut être inégal par rapport à la molécule de la doxylamine (un pharmacien réalise 6 ans d'études et un préparateur/technicien en pharmacie réalise deux ans d'études).

La majorité des répondants sont des personnes expérimentées, avec plus de 5 ans d'expérience, du côté des hommes comme des femmes comme le montre le dénombrement croisé. On peut légitimement penser qu'elles ont plus de recul sur la délivrance de la doxylamine et ses risques associés (elles apprécient mieux le risque du fait de leur expérience de terrain). Les pharmaciens titulaires sont en proportion plus expérimentés que les adjoints ou préparateurs, ce qui semble en corrélation avec l'âge moyen des pharmaciens titulaires qui est plus élevé que celui des adjoints ou des préparateurs d'après les données démographiques de l'Ordre National des Pharmaciens. Cependant, la question concernant l'expérience était mal posée, il aurait plutôt fallu la poser ainsi : « Depuis combien de temps exercez-vous au comptoir dans les officines ? ».

L'échantillon étudié est donc globalement représentatif de la population générale, ce qui diminue le biais de sélection.

55% du personnel travaillant en officine se situe en milieu urbain d'après l'enquête, alors qu'en réalité seulement 35% des pharmacies sont dites de proximité en France, c'est-à-dire installées dans des communes de moins de 5000 habitants. 31% des officines sont situées dans des communes ayant entre 5 000 et 30 000 habitants. Une plus grande proportion d'officines de ville semble avoir répondu à l'enquête.

La majorité du personnel de l'officine ayant répondu se trouve dans une officine de petite taille ou de taille moyenne puisque le nombre de clients quotidiens est la plupart du temps de moins de 200 passages par jour, et le personnel de l'officine est compris entre 3 et 5 personnes. Il s'agit là de la pharmacie « moyenne » de l'échantillon.

L'insomnie est un motif de recours au comptoir de l'officine très fréquent. La majorité des patients ont une cause secondaire à leur insomnie, que le personnel s'enquiert de rechercher pendant l'interrogatoire du patient, comme le montre les résultats. Il y a principalement les causes de stress et d'anxiété, les problèmes personnels, les problèmes au travail et les douleurs aiguës. Dans ces cas précis, la délivrance de doxylamine ne semble pas adaptée car il faut d'abord envisager de traiter la cause secondaire de l'insomnie.

Les chiffres concernant l'utilisation en pratique de la doxylamine révèlent une part importante de mésusage. En effet, 56,2% des répondants ont déjà constaté au moins 1 fois un usage de doxylamine sur plusieurs années au long cours et 67,6% une prise de plus d'un mois. 46,5% ont constaté au moins 1 fois une prise de plus de 5 jours. La majorité des répondants ont donc constaté au moins 1 fois un cas de mésusage de la doxylamine. Or, l'usage de la doxylamine doit se limiter à 5 jours d'utilisation

d'après les recommandations. Le conditionnement de la doxylamine pourrait favoriser l'utilisation prolongée du médicament, puisque la boîte contient 10 comprimés. L'absence de prescription médicamenteuse pourrait aussi favoriser ce mésusage puisque la molécule est plus facilement accessible. Cependant, il aurait été utile d'ajouter une question ici pour savoir combien de patients ont été concernés par ces mésusages.

Concernant les connaissances générales des répondants sur la doxylamine, la majorité des répondants connaissent le récepteur H1 (92,5%) mais seulement 19,8% connaissent l'interaction de la doxylamine avec les récepteurs acétylcholinergiques (muscariniques et non nicotiniques), ce qui peut poser un problème car ce sont ceux qui donnent le plus d'effets indésirables (constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles visuels, confusion). La question était ambiguë et le piège sur les récepteurs acétylcholinergiques et muscariniques qui étaient séparés était mal amené et a pu induire un biais de confusion. Les récepteurs 5-HT3 n'étaient pas impliqués dans les cibles de la doxylamine.

Si le patient présente des comorbidités ou/et est âgé de plus de 75 ans, 39% des répondants estiment qu'elle a une toxicité forte et 44,7% une toxicité modérée. Si le patient n'a pas de comorbidité ou/et a moins de 75 ans, la majorité (48%) des répondants estiment que la doxylamine a une toxicité faible, ce qui semble plutôt cohérent avec le profil de la molécule.

La majorité des répondants recherchent les contre-indications citées au comptoir : trouble uréthro-prostatique, antécédent personnel ou familial de glaucome, hypersensibilité aux histaminiques, confusion. Les répondants pensent d'abord à rechercher une somnolence diurne excessive et des difficultés à uriner, plutôt que des signes de glaucome ou de constipation.

Concernant les interactions médicamenteuses à rechercher, la plupart des répondants recherchent d'autres hypnotiques (81,7%) pouvant majorer l'effet dépressur central. 74,8% recherchent la prise d'autres antihistaminiques dont les effets s'additionnent. La moitié recherche la prise de neuroleptique majorant l'effet dépressur central et d'antidépresseurs. Enfin seulement 27,9% recherchent la prise d'antihypertenseurs centraux, majorant le risque d'hypotension orthostatique en association avec un antihistaminique. Les résultats sont donc mitigés, laissant peut-être à penser un manque d'information à ce sujet.

Enfin, après réalisation des tests d'Anova, l'expérience a une p-value de 0,021. On retrouve donc une différence statistiquement significative dans le choix de la doxylamine en fonction de cette expérience (non diplômé, moins de 5 ans de diplômes et plus de 5 ans de diplômes). La doxylamine serait donc plus donnée par les personnes expérimentées probablement grâce à leurs connaissances et expériences du terrain : ils n'ont pas constaté beaucoup d'effets secondaires avec cette molécule ni de toxicité concrète. A l'inverse, lorsqu'il s'agit d'un jeune diplômé, il est plus prudent et ne la conseille que plus tardivement. Les non diplômés la proposent facilement, cela peut être dû à un manque de connaissance sur la molécule (les étudiants en pharmacie peuvent travailler au comptoir dès la troisième année sans avoir fait de cours sur les antihistaminiques) ou encore à un manque d'options dû à une méconnaissance des spécialités proposées dans l'officine dans laquelle il travaille. Le contexte économique peut aussi amener le professionnel à proposer cette molécule car elle fait partie des moins coûteuses dans le panel accessible en OTC (= *Over The Counter*).

Si la personne a sélectionné les récepteurs acétylcholinergiques dans les effets pharmacologiques, elle a également proposé la doxylamine plus loin dans ses choix et moins souvent que le reste de l'échantillon (cela est statistiquement significatif car la p-value est de 0,03).

En cas d'insomnie, la doxylamine a tendance à se retrouver plutôt en première intention (premier choix) même si statistiquement la p-value est à 0,053. Ce résultat est à la limite de la

significativité. Mais est-il interprétable pour autant ? En l'état, on observe malgré tout une proposition de doxylamine en premier plan ou dans les premiers choix chez beaucoup de répondants.

Enfin, chez les répondants qui ont choisi les récepteurs 5-HT₃, on observe que la doxylamine est plutôt donnée dans les choix de derniers plans, nous sommes aussi à la limite de la significativité avec une p-value également de 0,053.

Le professionnel type qui conseille la doxylamine serait une femme étudiante en pharmacie ou une professionnelle expérimentée (plus de 5 ans de diplôme) et n'ayant pas connaissance des récepteurs acétylcholinergiques faisant partie des cibles de la doxylamine.

Le professionnel type qui ne conseille pas en priorité la doxylamine serait une femme diplômée depuis moins de 5 ans et ayant pour connaissance les récepteurs acétylcholinergiques.

6. Conclusion

La doxylamine est un antihistaminique H₁ de 1^{ère} génération, elle a une autorisation de mise sur le marché pour l'insomnie occasionnelle d'une durée de 3 à 5 jours. La molécule peut paraître sans danger car elle est accessible sans ordonnance, avec un prix relativement attractif.

Elle présente de nombreux effets indésirables notamment anticholinergiques et des contre-indications que le personnel au comptoir doit s'enquérir de rechercher avant la délivrance, notamment chez les personnes avec comorbidités ou personnes âgées.

A ces égards, d'après les résultats de notre enquête, elle n'est pas proposée en première intention, mais vient après d'autres alternatives, telles que les conseils d'hygiène du sommeil ou les compléments alimentaires à base de plantes et/ou de mélatonine, surtout chez le personnel expérimenté.

Il semble qu'il existe de nombreuses dérives à son utilisation, puisque la majorité des répondants de notre enquête ont constaté un mésusage de la molécule, avec une prise de plus d'un mois voire de plusieurs années. La molécule nécessiterait certainement une meilleure sécurité et réglementation pour éviter ces dérives.

Il serait possible pour l'industriel de ne produire que 5 comprimés par boîte plutôt que 10, pour que cela soit plus évident qu'il ne faille pas dépasser 5 jours de traitement. De plus, le rôle du pharmacien est de conseiller sur ce type de produit notamment en rappelant la posologie, et pourquoi pas proposer un « flyer » succinct et explicatif sur cette molécule. Cette mission pourrait être réalisée par le pharmacien dans le cadre des nouvelles missions (notamment dans le bilan prévention). Il est possible également que l'ANSM envoie une information sur le bon usage de cette molécule. Dans le cadre des missions de santé publique de « *Santé Publique France* », il est aussi possible qu'ils réalisent une campagne de prévention sur les troubles du sommeil en général tout en donnant des points précis sur ces molécules en accès libre. Il faudrait revenir au bon usage du médicament et aux dangers de l'automédication.

7. Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
2. ANSM. Doxylamine 15mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67698929&typedoc=R>
3. Sauzeau JB. Impact des troubles du sommeil sur les processus de consolidation des apprentissages dépendants du sommeil chez l'enfant. 2017.
4. Dagneaux S. Prendre en charge l'insomnie par les TCC. Malakoff, France: Dunod; 2021.
5. American Psychiatric Association. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://psyclinicfes.files.wordpress.com/2020/03/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux.pdf>
6. Michael J Sateia. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215524070>
7. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, Hanly P, Hill F, Kimoff J, Kryger M, Morrison D, Series F, Tsai W. Directives de la Société canadienne de thoracologie : Diagnostic et traitement des troubles respiratoires du sommeil de l'adulte. janv 2007; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690447/>
8. Inserm. Syndrome d'apnées du sommeil Une altération majeure de la qualité de vie et un risque élevé de maladies cardiométaboliques. 7 mars 2024; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>
9. Haute autorité de santé. Apnées du sommeil : de nouvelles recommandations de prise en charge des patients. 10 sept 2014; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients
10. Inserm. Hypersomnies et narcolepsie: Quand trop dormir est pathologique. 1 déc 2017; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypersomnies-et-narcolepsie/>
11. Collège des enseignants. Neurologie. 6ème édition. 2021. (Les référentiels des collèges).
12. HAS HA de la S. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale [Internet]. 2006. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf
13. De Saint-Hilaire Z. La thérapie cognitive et comportementale de l'insomnie. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2006. p. 101-19. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-insomnie--9782130558644-p-101.htm>
14. Vallières A, Guay B, Morin. L'ABC du traitement cognitivo-comportemental de l'insomnie primaire. oct 2004;39(10):85-96.

15. Réseau Morphée. Agenda de vigilance et de sommeil [Internet]. Disponible sur: https://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf
16. ANSES. L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. 11 avr 2018; Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments>
17. L'assurance maladie. Le traitement de l'insomnie [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/insomnie-adulte/traitement-medical>
18. Cummings C. La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents. juill 2012;17(6):334-6.
19. Janjua I, Goldman RD. Utilisation de la mélatonine pour le sommeil chez les enfants en bonne santé. 2016;62(4):179-81.
20. Haute autorité de santé. SLENYTO (mélatonine) [Internet]. 2019 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080473/fr/slenyto-melatonine
21. Haute autorité de santé. Quelle place pour la mélatonine (Circadin) dans le traitement de l'insomnie? [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbun_circadin_cv_101109.pdf
22. VIDAL. La phytothérapie dans le traitement des insomnies. 14 mars 2023; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/phytotherapie-plantes.html>
23. Prescrire. Insomnie: une place pour la phytothérapie traditionnelle. 1 févr 2005;258(25):110-4.
24. Bertrand M. La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie [Internet]. Lorraine; 2017. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932092/document>
25. AFSSAPS. Sécurité et bénéfices des phyto-oestrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations [Internet]. 2005 mars p. 20-4. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
26. Duret I. Effects of phytoestrogens on breast cancer risk, mortality and risk of recurrence: a literature review, Effets des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein, la mortalité et le risque de récurrence : revue de la littérature [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03842447>
27. Solari MA. Conseil en aromathérapie et sommeil. Actualités Pharmaceutiques. 1 sept 2019;58(588, Supplément):17-8.
28. Dyer J. The use of aromasticks to help with sleep problems: A patient experience survey. févr 2016; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850806/>
29. Goetz P. Quelques éléments pratiques de gemmothérapie. 2006;(2):83-6.
30. Morel JM. Le guide de la gemmothérapie-se soigner par les bourgeons. First. 2012.
31. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Republication de: le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. 19 janv 2019;Médecine du sommeil(16):174-81.

32. Bayon V. Traitement de « l'insomnie » par mélatonine et lumbinothérapie [Internet]. Jeudi d'unisauté; 2023. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/colloques/traitement-de-l-insomnie-par-melatonine-et-lumbinothérapie>
33. Haute autorité de santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie? 14 avr 2017; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazépines-dans-l-insomnie
34. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.
35. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GES. Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*. févr 2023;31(1):221-30.
36. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alsayegh AA, Abusudah WF, Almohmadi NH, Eldahshan OA, et al. Insights on benzodiazepines' potential in Alzheimer's disease. *Life Sci*. 1 mai 2023;320:121532.
37. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABA(A) Receptors. *Trends Pharmacol Sci*. juill 2018;39(7):659-71.
38. ANSM. Zolpidem 10mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63784416&typedoc=R>
39. Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. sept 1995;29(3):142-53.
40. Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr*. févr 2017;25:79-90.
41. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, et al. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychol Res*. 2021;9(1):24927.
42. VIDAL. Substance active Zolpidem [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zolpidem-5836.html>
43. ANSM. Zopiclone 7,5mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62048087&typedoc=R>
44. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. déc 1995;29(6):431-41.
45. Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs Aging*. oct 1993;3(5):441-59.
46. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT, Camargos EF. Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. sept 2021;50:75-92.
47. VIDAL. Substance active Zopiclone [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zopiclone-3744.html>

48. ANSM. Nuctalon 2mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69888457&typedoc=R>
49. ANSM. Lorazepam 1mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62505828&typedoc=R>
50. ANSM. Lormetazepam 2mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60186584&typedoc=R>
51. ANSM. Mogadon 5mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66205536&typedoc=R>
52. ANSM. Phenergan 25mg résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69764032&typedoc=R>
53. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 1 nov 2005;2(4):282-99.
54. Base de données publique des médicaments. Théralène 5mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66801066>
55. Base de données publique des médicaments. Hydroxyzine 25mg comprimé pelliculé sécable [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60507271&typedoc=R>
56. Burgazli CR, Rana KB, Brown JN, Tillman F 3rd. Efficacy and safety of hydroxyzine for sleep in adults: Systematic review. Hum Psychopharmacol. mars 2023;38(2):e2864.
57. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study | Cochrane Library [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.proxy.scd.univ-tours.fr/central/doi/10.1002/central/CN-00173202/full?highlightAbstract=doxylamine%7Cdoxylamin>
58. Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YA, Zakharov AV. [Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(4. Vyp. 2):56-9.
59. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. Int J Womens Health. 2014;6:401-9.
60. Wu XK, Gao JS, Ma HL, Wang Y, Zhang B, Liu ZL, et al. Acupuncture and Doxylamine-Pyridoxine for Nausea and Vomiting in Pregnancy : A Randomized, Controlled, 2 × 2 Factorial Trial. Ann Intern Med. juill 2023;176(7):922-33.

61. Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Medicine Reviews*. 1 août 2013;17(4):263-72.
62. Dupuis G, Vaugois JM. Les effets anti-H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine. *L'Encéphale*. févr 2020;46(1):80-2.
63. Videla S. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film- Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D*. 30 avr 2013;129-35.
64. Friedman H, Greenblatt DJ. The Pharmacokinetics of Doxylamine: Use of Automated Gas Chromatography With Nitrogen-Phosphorus Detection. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1985;25(6):448-51.
65. Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, Burstein ES, Ochs HR, Harmatz JS, et al. Clearance of the Antihistamine Doxylamine. *Clin-Pharmacokinet*. 1 mai 1989;16(5):312-6.
66. DONORMYL 15 mg cp efferv séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxylamine-9646.html>
67. Lupoglazoff JM, Denjoy I. Syndrome du QT long congénital. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 1 mars 2004;2(2):92-105.
68. Tiu JG, Adeel M, Basheer A, Pickett C. A LETHAL TWIST: TORSADE DE POINTES AFTER AN ACCIDENTAL OVERDOSE OF DOXYLAMINE. *Journal of the American College of Cardiology*. 11 mai 2021;77(18, Supplement 1):2055.
69. Vautier S, Havard L, Dupeyron JP, Chast F. Intoxication volontaire à la doxylamine. *Ann Toxicol Anal*. 2003;15(1):16-20.
70. Gerson M. Soumission chimique. *Médecine*. 8 nov 2005;1(2):65-65.
71. Garnier R, Blanc-Brisset I, Langrand J, Villa A. Toxicité aiguë de la doxylamine. *Revue bibliographique. Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 déc 2016;28(4):261-70.
72. Conseil de l'ordre des pharmaciens. Démographie des pharmaciens-Panorama 2022 [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-2022-principales-tendances>
73. ONISEP. Préparateur/préparatrice en pharmacie [Internet]. Disponible sur: <https://www.onisep.fr/ressources/univers-metier/metiers/preparateur-preparatrice-en-pharmacie>

Annexe 1

AGENDA DE VIGILANCE ET DE SOMMEIL

[illegible]

 heure de mise au lit

 sommeil ou sieste
 heure du lever

 long réveil

R R R 1/2 sommeil

S Somnolence dans la journée

Annexe 2

Questionnaire de thèse

Les informations recueillies sur ce questionnaire sont strictement anonymes, et ne permettront pas de vous identifier, même par recoupement. Elles sont traitées par Guillaume GRIFFON, étudiant à l'UFR des Sciences pharmaceutiques de l'Université de Tours, pour la poursuite de son projet de thèse d'exercice : "Qui sont les professionnels de santé conseillant la doxylamine dans le traitement de l'insomnie ? Enquête de pratique auprès des pharmacies d'officine".

* Indique une question obligatoire

Question 1 : *

Vous êtes ...

- ☐ Un homme
- ☐ Une femme

Question 2 :

*

Quel est votre métier au sein de l'officine ?

- ☐ Etudiant en pharmacie
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Apprenti technicien préparateur en pharmacie
- ☐ Préparateur en pharmacie (BP)
- ☐ Technicien en pharmacie (DEUST)

Question 3 :

*

Quelle est votre expérience ?

- ☐ Non diplômé
- ☐ Diplômé depuis moins de 5 ans (jeune diplômé)
- ☐ Diplômé depuis plus de 5 ans (diplômé avec expérience)

Question 4 :

Où se situe votre officine ?

- ☐ En milieu rural ("campagne")
- ☐ En milieu urbain ("ville")

Question 5 :

*

Quelle est la fréquentation moyenne journalière dans votre officine ?

- ☐ 0-200 clients/patients journaliers
- ☐ 201-400 clients/patients journaliers
- ☐ 401-600 clients/patients journaliers
- ☐ +600 clients/patients journaliers

Question 6 :

*

Combien de personnes dans votre équipe sont habilitées à servir au comptoir quotidiennement ?

- ☐ 1 à 2 personne(s)
- ☐ Entre 3 et 5 personnes.
- ☐ Entre 6 et 10 personnes.
- ☐ Plus de 10 personnes.

Question 7 :

*

Parmi les patients se présentant à l'officine pour une prise en charge de leur insomnie, avez-vous fréquemment repéré ou suspecté d'autres symptômes ?

- ☐ Stress, anxiété
- ☐ Problème(s) au travail
- ☐ Problème(s) personnel(s)
- ☐ Douleur aigue ou chronique
- ☐ Une comorbidité pouvant induire une insomnie (exemple : syndrome des jambes sans repos)
- ☐ Aucun

Question 8 :

*

Avez-vous constaté ou entendu, en questionnant vos patients, parler d'une consommation inadaptée de la doxylamine ?

- ☐ Prise de plus de 5 jours consécutifs sans dépasser un mois
- ☐ Prise de plus d'1 comprimé par jour, même ponctuellement
- ☐ Prise > 1 mois (sans dépasser l'année)
- ☐ Prise sur plusieurs années (> 12 mois)
- ☐ Aucune des réponses ci-dessus

Question 9 :

*

D'après vos connaissances, quel(s) récepteur(s) associez-vous à la doxylamine ?

- ☐ Récepteurs H1
- ☐ 5-HT3 (Sérotonine)
- ☐ Muscariniques
- ☐ Récepteurs acétylcholinergiques.

Question 10 :

*

Pensez-vous que la doxylamine présente une toxicité chez certains patients ?

- ☐ Toxicité faible chez un patient n'ayant aucune pathologie sous-jacente < 75 ans.
- ☐ Toxicité modérée chez un patient n'ayant aucune pathologie sous-jacente et < 75 ans.
- ☐ Toxicité forte chez un patient n'ayant aucune pathologie sous-jacente et < 75 ans.
- ☐ Toxicité faible chez un patient fragile (comorbidités/pathologies sous-jacente et/ou âge > 75 ans).
- ☐ Toxicité modéré (comorbidités/pathologies sous-jacente et/ou âge > 75 ans).
- ☐ Toxicité forte (comorbidités/pathologies sous-jacente et/ou âge > 75 ans).
- ☐ Aucune toxicité

Question 11 :

*

Quelles contre-indications principales recherchez-vous en délivrant ce médicament ?

- ☐ Antécédent personnel ou familial de glaucome
- ☐ Trouble uréthro-prostatique à risque de rétention urinaire
- ☐ Présence d'une confusion au comptoir
- ☐ Hypersensibilité aux anti-histaminiques en général
- ☐ Aucune des contre-indications ci-dessus

Question 12 :

*

Quels sont, selon vous, les effets secondaires sur lesquels il faut être vigilant ?

- ☐ Constipation
- ☐ Somnolence diurne excessive
- ☐ Trouble de l'accommodation
- ☐ Douleur d'apparition brutale à l'oeil
- ☐ Difficultés à uriner (voire rétention urinaire)
- ☐ Aucune en particulier

Question 13 :

*

A quelles interactions médicamenteuses pensez-vous en délivrant cette molécule tout en vérifiant le dossier pharmaceutique et les délivrances récentes du patient lorsque cela est possible ?

- ☐ Hypnotiques
- ☐ Antidépresseurs
- ☐ Anti-histaminiques
- ☐ Antihypertenseurs centraux
- ☐ Neuroleptiques
- ☐ Aucune des classes thérapeutiques ci-dessus

Question 14 :

Hiérarchisez, par ordre de priorité, ce que vous délivrez et conseillez au patient dans votre pratique habituelle dans le cadre d'insomnies transitoires sans cause identifiée (vous pouvez indiquer les solutions thérapeutiques que vous n'utilisez pas ou n'avez pas en officine) :

9 = je ne le conseille pas dans ma pratique.

NA = je ne possède pas ces produits dans mon officine.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	NA
Doxylamine	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Conseils d'hygiène du sommeil	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Compléments alimentaires à base de plantes	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mélatonine seule	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Compléments alimentaires à base de plantes et de mélatonine	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Aromathérapie (Huiles essentielles)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Gemmothérapie	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Rediriger vers le médecin	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Griffon Guillaume.....

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 : 21805016

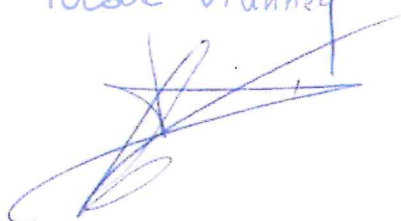
N° Thèse : 41

Nom et Prénom : GRIFFON Guillaume

Sujet : Qui sont les professionnels de santé conseillant la doxylamine dans le traitement de l'insomnie ? Enquête de pratique auprès des pharmacies d'officine

Tours, le : 10/07/2024

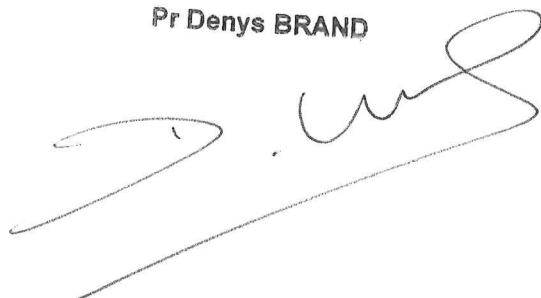
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Tulove Vianney


Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Griffon Guillaume

N°41

Qui sont les professionnels de santé conseillant la doxylamine dans le traitement de l'insomnie ?
Enquête de pratique auprès des pharmacies d'officine

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La doxylamine est une molécule disponible à l'officine en vente libre. Les troubles du sommeil en France sont un problème de santé majeur qui les amène à passer les portes de l'officine pour demander un conseil ou un produit. Le rôle du pharmacien et de son équipe au comptoir est de s'enquérir des pathologies, des interactions médicamenteuses et des contre-indications potentielles à la délivrance de la doxylamine notamment. Qui sont donc les professionnels de santé à l'officine qui délivrent la doxylamine et quels choix font-ils en priorité ?

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude quantitative transversale sur les connaissances et les habitudes de délivrances des personnes habilitées à servir au comptoir. Le questionnaire était un Google Form. Une étude descriptive statistique, une étude croisée et des tests d'Anova ont été réalisées pour étayer les résultats, notamment à l'aide de graphiques.

Résultats : Les statistiques descriptives montrent que les répondants sont vigilants dans leur grande majorité sur les interactions médicamenteuses (hypnotiques, autres antihistaminiques) pour 74,8 à 81,7% d'entre eux. Environ la moitié recherche la présence de neuroleptiques et les antidépresseurs. Et seulement 27,9% recherchent des antihypertenseurs centraux. La majorité des répondants connaît les contre-indications relatives à la prise d'antihistaminiques.

Les tests d'Anova rapportent que l'expérience joue un rôle crucial dans le choix de la doxylamine par rapport à d'autres alternatives, avec une p-value de 0,021 ce qui est statistiquement significatif. La doxylamine serait donc plutôt donnée dans les premiers choix chez les personnes les plus expérimentées, alors que les moins expérimentées la choisissent beaucoup plus tardivement. Les répondants ayant estimé qu'il existe une pharmacodynamie avec les récepteurs acétylcholinergiques proposent la doxylamine plus tardivement dans les choix avec une p-value de 0,03.

Conclusion : La doxylamine est positionnée en 4ème choix, en moyenne, sur 9 possibilités proposées. Il est rassurant de constater que les répondants ont dans l'ensemble conscience des risques associés à cette molécule. Cependant, certaines notions ne sont pas connues, il manque donc probablement des informations qui pourraient être données aux professionnels de l'officine.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : doxylamine, troubles du sommeil, ANOVA, enquête, officine.

JURY

PRÉSIDENT : Dr Bredeloup Pierre. Maître de conférence universitaire à l'Université de Tours

MEMBRES : Dr Tuloup Vianney Assistant hospitalier universitaire à l'Université de Tours

Dr Enguehard-Gueiffier Cécile, Professeur universitaire en chimie thérapeutique à l'Université de Tours

Dr Boulben Romain. Pharmacien titulaire d'officine à Montoire sur le Loir

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie Tours le 10/07/2024