

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les antihistaminiques H1 sont-ils une bonne alternative aux benzodiazépines et z-drugs (BZRA) dans le traitement de l'insomnie ?

NYSTEN, Cyrielle

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les antihistaminiques H1 sont-ils une bonne alternative aux benzodiazépines et z-drugs (BZRA) dans le traitement de l'insomnie ?

Auteur : Cyrielle Nysten

Promoteur : Emmanuel Hermans

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques –
finalité spécialisée

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	3
1. Introduction	4
2. Le sommeil	6
2.1. Description	6
2.2. Neurotransmetteurs impliqués.....	8
2.3. L'insomnie.....	9
3. Benzodiazépines et z-drugs	11
3.1. Description	11
3.2. Mécanisme d'action	12
3.3. Contre-indications	14
3.4. Effets indésirables	14
3.4.1. Dépendance et tolérance.....	14
3.4.2. Sédation diurne.....	15
3.4.3. Trouble de la mémoire.....	16
3.4.4. Effets sur les phases du sommeil.....	16
4. Antihistaminiques.....	17
4.1. Histamine.....	17
4.2. Antihistaminiques H1	18
4.2.1. Antihistaminiques H1 sédatifs.....	18
4.2.2. Molécules ayant des propriétés antihistaminiques H1	27
5. Etudes cliniques.....	33
5.1. Quétiapine	33
5.1.1. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials ...	33
5.2. Doxépine	38
5.2.1. Doxepin for insomnia: A systematic review of randomized placebo-controlled trials	38
6. Conclusion.....	43
Approche méthodologique	45
Bibliographie	47
Annexes.....	51

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier mon promoteur, le professeur Emmanuel Hermans, pour ses conseils avisés et ses relectures qui m'ont permis d'améliorer l'écriture de ce Mémoire.

Ensuite, je tiens à remercier ma famille pour son soutien sans faille durant la réalisation du Mémoire. Leur présence bienveillante et leurs précieux conseils m'ont permis de garder le cap et de persévérer malgré les défis rencontrés.

J'ai également une pensée pour mon chien Archy parti trop tôt, qui était une source de réconfort dans les moments difficiles de cette rédaction.

Liste des abréviations

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé	M1-2-3-4-5	Récepteurs muscariniques
α_{1-2}	Récepteurs α -adrénergique	NET	Norepinephrin transporter
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate	NMDA	N-méthyl-D-aspartate
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique	NREM	Non Rapid Eye Movement
BZRA	Benzodiazépines et Z-drugs	OR	Odds Ratio
CAP	Cycling Alternating Pattern	PSG	Polysomnographie
D1-2-3	Récepteurs à la dopamine	PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
DAT	Dopamine transporter	RCT	Randomized Controlled Trial
DCI	Dénomination Commune Internationale	REM	Rapid Eye Movement
DM	Différence de moyenne	SE	Sleep Efficiency
DMS	Différence de moyenne standardisée	SERT	Serotonin transporter
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux	SNC	Système Nerveux Central
EEG	Electroencéphalogramme	TAG	Trouble anxieux généralisé
GABA	Acide γ -aminobutyrique	TB	Troubles bipolaires
H1-2-3-4	Récepteurs à l'histamine	TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
5-HT ₂	Récepteurs à la sérotonine	TDM	Trouble dépressif majeur
IC	Intervalle de confiance	TST	Total Sleep Time
ICSD	International Classification of Sleep Disorder	VAS	Visual Analogue Scale
Ki	Constante de dissociation	WASO	Wake time After Sleep Onset
LPS	Latency to Persistent Sleep		

1. Introduction

Il existe différents troubles du sommeil selon l'ICSD (International Classification of Sleep Disorder) (American Academy of Sleep Medicine, 2014):

- **L'insomnie** se caractérise par une difficulté persistante à s'endormir et à maintenir le sommeil tout au long de la nuit, ce qui se traduit par une qualité de sommeil diminuée.
- **L'hypersomnie d'origine centrale** est un sommeil soudain survenant à un moment censé être un moment d'éveil. La narcolepsie en est un exemple.
- **La parasomnie** est une manifestation anormale de comportements moteurs pendant le sommeil, tels que le somnambulisme, les terreurs nocturnes, ...
- **Les troubles respiratoires liés au sommeil**, principalement représentés par l'apnée du sommeil. Elle est provoquée par un relâchement des muscles de la gorge et de la langue lorsqu'on dort, ce qui va réduire l'espace dans les voies aériennes et engendrer une difficulté pour respirer. Ce phénomène va déclencher plusieurs épisodes de réveil nocturne et, par conséquent, augmenter la somnolence diurne.
- **Les troubles du rythme circadien**, qui sont un dérèglement du rythme veille-sommeil sur une journée de 24h. On y retrouve le jet-lag, qui survient à la suite de voyages impliquant un décalage horaire important.
- **Les mouvements en relation avec le sommeil** qui sont des mouvements involontaires pouvant impacter la qualité du sommeil. On peut citer le bruxisme, un grincement excessif des dents pendant le sommeil, qui, au fil du temps, va détériorer les dents et provoquer des maux de tête.

Ce travail va se concentrer sur l'insomnie pour évaluer si les antihistaminiques pourraient être recommandés en première intention comme alternative aux benzodiazépines et z-drugs.

Plusieurs traitements médicamenteux existent, mais il faut d'abord privilégier une meilleure hygiène de vie pour améliorer le sommeil. : aller dormir à des heures régulières, ne pas manger trop lourd avant d'aller dormir, pratiquer des exercices de relaxation (yoga, hypnose, contrôle de la respiration,...), diminuer les écrans, limiter la prise de caféine et d'alcool, avoir une activité physique régulière (à éviter dans les 4h avant d'aller dormir),... (Maness & Khan, 2015)

Si cela ne suffit pas, on peut se tourner vers un accompagnement psychologique, comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et, par la suite, vers un traitement pharmacologique comme les benzodiazépines, en cas de besoin.

Ceux-ci sont les médicaments les plus utilisés pour combattre l'insomnie. Il existe une multitude de BZRA (benzodiazépines et Z-drugs¹) qui auront chacune une ou plusieurs indications. En effet, certaines molécules sont principalement indiquées pour l'insomnie, tandis que d'autres seront plutôt utilisées dans des cas d'anxiété, d'épilepsie, d'anesthésie et/ou de sevrage alcoolique. Toutes ces indications dépendront du type de récepteur ciblé, de la pharmacocinétique et du schéma posologique de chaque molécule. (Griffin et al., 2013)

Cependant, des effets indésirables majeurs font que la consommation de ces médicaments doit être surveillée. En effet, c'est la dépendance et la tolérance qui posent un réel problème pour le patient.

La consommation de BZRA (Kiridis et al., 2020) ne fait qu'augmenter d'année en année. En 2018, la Belgique était le deuxième pays européen avec la plus forte consommation de BZRA, selon l'Organe international de control des stupéfiants.

Cette dépendance est un véritable fléau de société. Malgré plusieurs avertissements des professionnels de santé, cette problématique ne semble toujours pas être prise au sérieux.

Une étude de l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et produits de santé) publiée en juin 2022 démontre ce problème. (Kiridis et al., 2020). Elle analyse « *le niveau de mésusage des BZRA chez les patients adultes non institutionnalisés traités pour insomnie en Belgique* ».

Cette étude observationnelle a commencé en 2020 dans plusieurs pharmacies en Belgique. Les personnes participant à l'étude étaient âgées de plus de 18 ans et devaient décrire la fréquence de leur consommation, le dosage et la durée d'utilisation de ces médicaments. Il leur était aussi demandé de parler de leur niveau de dépendance et des alternatives qu'elles avaient déjà essayées.

Les résultats de cette étude réalisée dans plusieurs pharmacies sont sans appel : parmi les 550 participants, plus d'un tiers ont développé une dépendance, et presque l'entièreté de ceux-ci ont essayé d'arrêter, sans succès. Dans cette étude, ce sont principalement le zolpidem (une z-drug) et le lormétazépan (une benzodiazépine) qui se démarquent. La majorité a essayé des alternatives thérapeutiques, dont les remèdes à base de plantes, l'homéopathie et des compléments alimentaires.

¹ Les z-drugs sont des médicaments apparentés aux benzodiazépines avec un mécanisme d'action similaire mais une structure chimique différente. Elles sont aussi une source de dépendance.

Dans ce travail, ce sont les antihistaminiques qui vont être étudiés afin de découvrir s'ils peuvent être considérés comme une bonne alternative médicamenteuse aux BZRA.

2. Le sommeil

2.1. Description

Pour comprendre le mécanisme de l'insomnie, il faut tout d'abord savoir ce qu'est le sommeil et en connaître les différentes phases. En effet, l'insomnie peut se déclarer à différents moments du sommeil et les médicaments utilisés auront un impact sur ces différentes phases.

Le sommeil correspond (Inserm, 2017) « à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive. »²

Le sommeil est composé de plusieurs cycles durant la nuit. Ces cycles se comptent au nombre de 4 à 6 et durent chacun entre 60 et 120 minutes. Chaque cycle est composé des différentes phases du sommeil, ce qui veut dire que chaque phase se répètera plusieurs fois durant le sommeil.(Inserm, 2017)

Tout d'abord, le sommeil est composé du sommeil lent, puis du sommeil paradoxal. Le sommeil lent est la partie du sommeil où le corps se relâche au niveau musculaire (une faible activité est toujours présente), mais aussi au niveau de l'activité cérébrale. C'est la phase du sommeil qui permettra de récupérer l'énergie dépensée durant la journée. Le sommeil lent est composé de trois phases à ondes lentes : (Inserm, 2017; A. K. Patel et al., 2023)

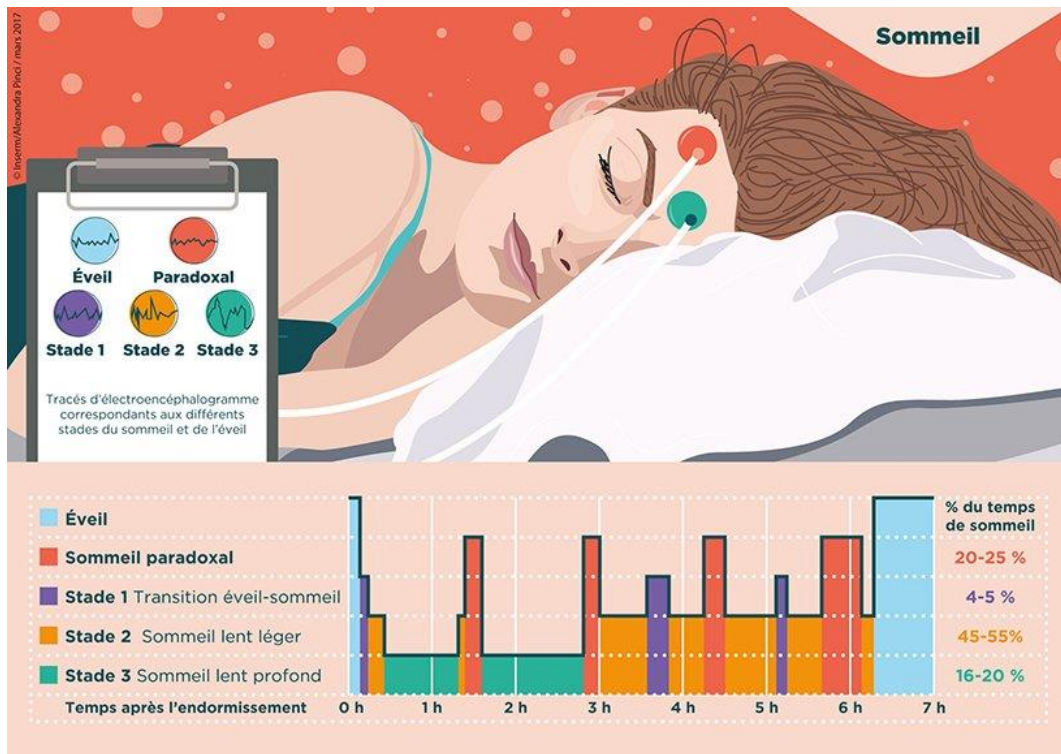
- **Phase 1** : N1 (stade 1) => phase de transition éveil-sommeil (phase de sensibilité au bruit ambiant).
- **Phase 2** : N2 => phase de sommeil léger (sommeil plus lourd mais sensibilité au bruit encore présente).
- **Phase 3** : N3 => Phase de sommeil profond (sommeil permettant au corps de récupérer + activité cérébrale très diminuée, il est difficile d'être réveillé par du bruit).

En ce qui concerne le sommeil paradoxal, c'est la phase où l'activité musculaire est totalement nulle et où la personne peut rêver. Contrairement à la phase lente, le cerveau a, pendant cette

² Sommeil · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>

phase, une très forte activité. Cette phase est aussi appelée « REM » (Rapid Eye Movement) car durant celle-ci, on observe des mouvements oculaires rapides. Cette phase du sommeil est la plus proche de l'éveil car son activité cérébrale est presque aussi rapide que lorsque la personne est éveillée. (Inserm, 2017; A. K. Patel et al., 2023)

Figure 1: Les différentes phases du sommeil. (Inserm, 2017)



Selon le tracé de l'EEG (électroencéphalogramme), différentes ondes composent chaque stade du sommeil. Elles reflètent les différents niveaux d'activité et de repos du cerveau.

Voici une explication sur les principales ondes (Magnin, 1996; Raphaël et al., 2005):

- **Ondes bêta** : Elles se manifestent lorsque le cerveau est actif et vigilant, comme en période d'éveil ou de concentration. Leur fréquence est d'environ 13 à 30 Hz (Hertz = une oscillation/seconde) et leur amplitude est très faible. Les ondes bêta rapides sont associées à l'attention et à la réflexion. On les retrouve au stade de l'éveil.
- **Ondes alpha** : Elles se manifestent lorsqu'on est détendu et calme, les yeux fermés. Leur fréquence est d'environ 8 à 12 Hz. Elles indiquent un état de relaxation mentale. Elles sont associées à un état de repos alerte. Ces ondes suivent les ondes bêta lorsqu'on ferme les yeux. Elles sont présentes lors de la transition éveil-sommeil, avant de laisser place aux ondes thêta lors de l'endormissement.

- **Ondes thêta** : Elles apparaissent lorsqu'on rentre dans un état de relaxation avancé (N1-N2). Leur fréquence est d'environ 4 à 7 Hz. Elles s'observent principalement durant la phase de sommeil léger et dominent les ondes delta sur plus de 80% du tracé de l'EEG sur une période de 30 secondes.
- **Ondes delta** : Elles sont associées au sommeil profond (N3) et à un état de relaxation extrême. Leur fréquence est inférieure à 4 Hz et elles présentent des amplitudes élevées. Elles prédominent par rapport aux ondes thêta qui, sur une période de 30 secondes, ne représentent que 20 à 50% du tracé de l'EEG.

2.2. Neurotransmetteurs impliqués

Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans le système d'éveil et de sommeil.

Tout d'abord, le système d'éveil est maintenu activé par des stimuli internes (stress, anxiété, pensées...) et externes (bruit ambiant, lumière, sport...) et est composé de neurotransmetteurs dont l'acétylcholine, l'histamine, la noradrénaline, le glutamate et la sérotonine. (Valatx, 1998)

Cette dernière permet aussi d'enclencher la phase d'endormissement, c'est-à-dire qu'elle va activer le système anti-éveil qui est régi par l'hypothalamus antérieur lorsque le stimulus externe, la lumière, diminuera. (Valatx, 1998) En effet, l'hypothalamus antérieur va inhiber les neurotransmetteurs de l'éveil, ce qui va activer les neurotransmetteurs inhibiteurs de l'éveil : le GABA (acide γ -aminobutyrique) et la glycine. (Valatx, 1998)

Le GABA est un neurotransmetteur fonctionnel lors du sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) et qui va agir en inhibant la phase d'éveil. C'est le récepteur du GABA qui sera touché lors de la prise de BZRA et qui enclenchera l'endormissement. (Valatx, 1998)

La glycine, quant à elle, est activée lors de la phase du sommeil paradoxal et permet le relâchement total des muscles (aucune activité musculaire). Cette atonie musculaire sert à ne pas faire de mouvements violents/brusques pendant que la personne rêve (Luppi et al., 2013).

On retrouve aussi le glutamate, présent au stade de l'éveil ainsi qu'au stade du sommeil paradoxal. Ce sont les neurones glutamatergiques du noyau sous-latéro-dorsal qui sont actifs lors du sommeil paradoxal. Ils activent les noyaux oculo-moteurs responsables des mouvements oculaires et ils excitent les neurones GABA/glycinergiques pour que ceux-ci, à leur tour, hyperpolarisent les motoneurones. Cette hyperpolarisation sera responsable de l'atonie musculaire pendant le sommeil REM. De plus, le glutamate libéré active les neurones cholinergiques afin de relâcher de l'acétylcholine lors du sommeil paradoxal. (Luppi et al., 2013)

L'acétylcholine est l'un des neurotransmetteurs principaux de l'éveil, mais aussi du sommeil paradoxal. En effet, on a remarqué une augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau du néocortex et de l'hippocampe lors du sommeil REM. Ce neurotransmetteur permet de maintenir le sommeil paradoxal et de consolider la mémoire. (Singh & Gupta, 2019)

Au niveau du système aminergique (sérotonine, noradrénaline et histamine), ses neurotransmetteurs sont actifs durant l'éveil, faiblement actifs lors du sommeil lent, et complètement absents pendant le sommeil paradoxal. Le sommeil paradoxal sera inhibé lors de l'augmentation des neurotransmetteurs aminergiques. (Convers & Jauzein, 2005)

En ce qui concerne l'histamine, elle se situe dans les neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur. Son rôle est de stimuler la vigilance et contrôler l'activation des neurotransmetteurs de l'éveil : la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine. (Krystal et al., 2013)

La libération d'histamine au niveau des neurones histaminergiques varie en fonction du rythme circadien. En effet, elle va augmenter petit à petit tout au long du sommeil et elle sera très élevée lors de la transition du sommeil vers l'éveil. Elle est maximale au moment de la transition sommeil-éveil et au début du réveil. (Krystal et al., 2013)

Contrairement à l'histamine, d'autres neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine ont une concentration basse au moment de l'éveil et augmentent tout au long de la journée. C'est uniquement lorsque le sommeil survient que leur taux diminue. L'histamine est le seul neurotransmetteur qui existe avec une concentration élevée au moment du réveil. (Krystal et al., 2013)

2.3. L'insomnie

Il existe deux sortes d'insomnies en terme de durée (Inserm, 2017) : l'insomnie occasionnelle et l'insomnie chronique.

- Insomnie occasionnelle : c'est une insomnie passagère (pouvant aller d'une nuit à quelques semaines).
- Insomnie chronique : c'est une insomnie qui perdure (au moins 3 nuits par semaine et pendant minimum 3 mois).

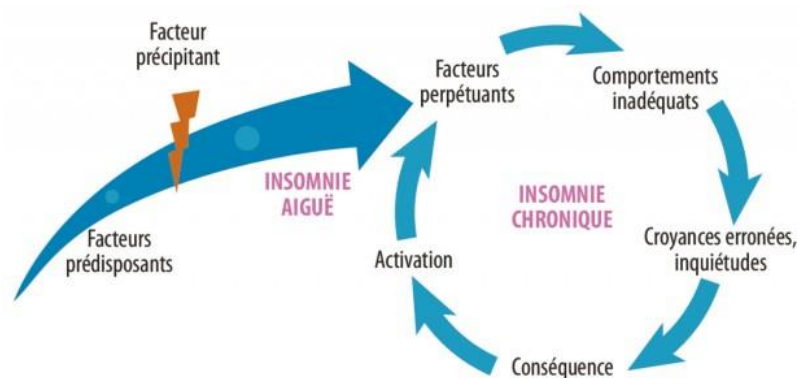
Les insomnies peuvent être provoquées par une multitude de facteurs : le stress, une inquiétude, des médicaments (corticoïdes...), stimulants (caféine...), alcool, ...

Au fur et à mesure que l'insomnie dure dans le temps (insomnie chronique), elle va provoquer plusieurs effets néfastes sur le corps : fatigue extrême, l'irritabilité, vigilance diminuée, ainsi qu'exercer une action négative sur des maladies déjà existantes (dépression, hypertension...). (Inserm, 2017)

Il existe plusieurs facteurs qui engendrent et entretiennent l'insomnie. (Maness & Khan, 2015)

- Facteurs prédisposants : sexe féminin, âge avancé, dépression et/ou anxiété, aptitude à se réveiller facilement, ...
- Facteurs précipitants : douleurs chroniques, alcoolisme, évènements stressants (divorce, séparation, perdre son travail, décès...), prise de substances stimulantes, ...
- Facteurs perpétuants : mauvaises habitudes de sommeil (entretiennent l'insomnie et mènent à un cercle vicieux : l'insomnie chronique).

figure 2: Facteurs menant à l'insomnie chronique. (Guichard et al., 2019)



Plusieurs types d'insomnies existent, tels que (VIDAL, 2021) :

- **L'insomnie d'endormissement** : En général, elle est liée à de l'anxiété, à des angoisses... La personne met plus de 30 minutes à s'endormir. Elle craint de ne pas pouvoir s'endormir, ce qui augmente encore son anxiété : c'est un cercle vicieux. (Schwab, 2022)
- **L'insomnie du milieu de la nuit** : On se réveille plusieurs fois pendant la nuit et on a du mal à se rendormir. Cela peut être dû à du stress, des troubles respiratoires du sommeil, au syndrome des jambes sans repos, à des douleurs chroniques ou à l'absorption de substances comme la caféine ou l'alcool. (Schwab, 2022)
- **L'insomnie du petit matin** : Elle a souvent lieu entre 3 et 5h du matin et elle est caractéristique d'un état anxieux, voire dépressif. En général, on compte 4 à 6 cycles de sommeil, mais dans ce cas précis, le nombre de cycles est diminué. (Réseau Morphée, s. d.)

3. Benzodiazépines et z-drugs

3.1. Description

Les benzodiazépines sont un groupe de médicaments présentant des propriétés hypno-sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes et/ou antiépileptiques.

Les z-drugs ont, quant à eux, pour unique propriété, un effet hypnotique. Ils n'ont pas d'effets anxiolytiques et myorelaxants. C'est pour cette raison qu'ils sont utilisées uniquement pour l'insomnie. (CBIP, 2023)

Il existe différentes classes de benzodiazépines et z-drugs en fonction de leur temps de demi-vie. En voici quelques exemples (CBIP, 2023) :

Benzodiazépines			Z-drugs
Courte durée d'action ($T_{1/2}$: entre 5 et 10h)	Durée d'action intermédiaire ($T_{1/2}$: entre 10 et 20h)	Longue durée d'action ($T_{1/2}$: au-delà de 20h)	Courte durée d'action (6 à 8h)
lormétazépam	alprazolam	diazépam	zolpidem
oxazépam	lorazépam	nitrazépam	zopiclone
flunitrazépam	bromazépam	prazépam	

Tableau 1: Différentes classes de benzodiazépines et z-drugs en fonction du temps de demi-vie.

Les médicaments à courte durée d'action (ou intermédiaire) et les z-drugs sont plutôt utilisés comme hypnotiques, tandis que ceux à longue durée d'action (ou intermédiaire) sont plutôt utilisés comme anxiolytiques. Il faut malgré tout se montrer très prudent, car les benzodiazépines à courte durée d'action et les z-drugs peuvent provoquer plus facilement une aggravation des symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement. C'est pour cela que le médecin prescrit parfois une benzodiazépine à longue durée d'action : cela permet d'espacer les prises et de diminuer les symptômes de sevrage. Cette partie sur le sevrage sera développée postérieurement dans ce travail. (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005)

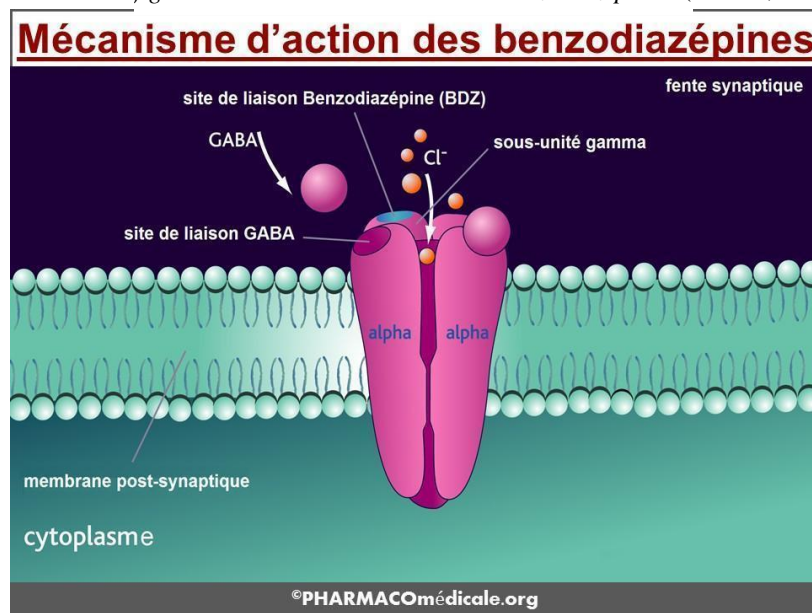
3.2. Mécanisme d'action

Les BZRA sont des composés qui vont agir sur le système nerveux central (SNC) au niveau des récepteurs GABA-A. (Beaulieu, 2006)

Les récepteurs GABA-A sont des canaux ioniques permettant de faire passer des ions chlorures et parfois des ions bromures. Ils sont composés de 5 sous unités transmembranaires (2 sous unités α , 2 sous unités β et une sous unité γ). L'ouverture du canal est provoquée par l'action du GABA qui va se lier à son site de liaison. L'action du GABA peut être modulée par d'autres composés qui vont agir sur d'autres sites de liaisons (récepteurs allostériques). Cela va entraîner une modification de la conformation du récepteur GABA-A et l'effet du GABA sera soit augmenté, soit inhibé.

Les BZRA sont des modulateurs allostériques qui vont faciliter l'ouverture du canal. Elles vont augmenter la fréquence d'ouverture du canal. Cependant, le canal ne s'ouvrira qu'à une seule condition : il faut impérativement qu'il y ait présence de GABA, sinon les BZRA ne fonctionneront pas.

figure 3: Mécanisme d'action des benzodiazépines. (CNPM, 2018)



En entrant dans la cellule, les ions chlorures vont provoquer une hyperpolarisation de la membrane due à leur charge négative, ce qui va entraîner une dépression du SNC et l'effet attendu. (Beaulieu, 2006)

En ce qui concerne l'effet attendu, tout dépend du mécanisme d'action de la molécule choisie. En effet, il existe pour chaque récepteur GABA-A un site allostérique pour les benzodiazépines et/ou z-drugs qui aura une action différente en fonction de l'isoforme des sous-unités α , du lieu où se situe ce récepteur et de l'affinité du principe actif pour celui-ci.

Le récepteur BZD 1, qui exprime l'isoforme α_1 , présente une distribution dans le thalamus, le cervelet et le cortex. Il est impliqué dans la modulation des effets sédatifs (BZRA), amnésiants (benzodiazépines) et anti-convulsivants (benzodiazépines). Parallèlement, le récepteur BZD 2, contenant l'isoforme α_2 , est présent dans le système limbique, les motoneurones et la moelle épinière (benzodiazépines). Il joue un rôle prépondérant dans la médiation des effets anxiolytiques au niveau du système limbique et des effets myorelaxants au niveau de la moelle épinière et des motoneurones. (Griffin et al., 2013)

Figure 4: Actions des différents BZRA. (Cloos & Bocquet, 2013)



3.3. Contre-indications

L'utilisation des BZRA est fortement limitée chez les enfants. Seules quelques indications comme les épilepsies chez les nourrissons pourront conduire à utiliser le diazépam en traitement aigu. En prévention, ce sera seulement à partir de 6 ans. L'anxiété peut aussi être une indication à partir de 6 ans. Néanmoins, les BZRA ne seront pas recommandées avant l'âge de 18 ans. (Bonneau & Omer, 2017)

De plus, chez les personnes âgées aussi, ces médicaments doivent être pris avec précaution, car ils augmentent le risque de chute. Il est préférable de diminuer les doses pour éviter une trop forte sédation. (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005)

Plusieurs études ont aussi démontré qu'il y avait une augmentation du taux de comportements suicidaires chez des personnes souffrant déjà d'une maladie psychiatrique (schizophrénie, trouble borderline de la personnalité et trouble dépressif majeur) et qui avaient entamé la prise d'une benzodiazépine. (Dodds, 2017)

Au cours du dernier trimestre, les femmes enceintes devraient éviter d'y recourir, car il y a un risque de syndrome de sevrage néonatal. Cependant, si la femme enceinte prenait déjà ce traitement avant le début de sa grossesse, il est préférable de diminuer les doses selon un schéma de déprescription plutôt que de l'arrêter brusquement. L'allaitement sera aussi contre-indiqué pendant la prise du médicament à cause du risque de syndrome de sevrage néonatal. (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005)

3.4. Effets indésirables

3.4.1. Dépendance et tolérance

La dépendance résulte d'un certain type de mécanisme qui a comme point de départ le circuit de la récompense. Cette voie est médiée par la dopamine, connue pour être le neurotransmetteur de la motivation et du plaisir. La dopamine est libérée grâce à des stimuli tels que l'annonce d'une bonne nouvelle, un événement important à venir, manger son plat préféré... ou des substances addictives comme des drogues (cannabinoïdes, opioïdes...) et/ou des médicaments, dont les BZRA.

Les BZRA vont agir de manière indirecte au niveau de l'aire tegmentale ventrale où se situent des neurones dopaminergiques et des neurones GABAergiques. En temps normal, ces neurones GABAergiques libèrent du GABA qui va inhiber les neurones dopaminergiques et, de ce fait,

diminuer la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (région activée lors de la stimulation de la voie de la récompense). En ce qui concerne les neurones GABAergiques, ils expriment des récepteurs GABA-A qui contiennent l'isoforme $\alpha 1$. C'est lors de la prise de BZRA qui se lie à ce récepteur qu'il va y avoir une hyperpolarisation du courant inhibiteur envers les neurones dopaminergiques, ce qui aura pour conséquence une diminution de la libération de GABA, et donc, une désinhibition des neurones dopaminergiques et la libération d'une plus grande quantité de dopamine. (Tan et al., 2011)

Lorsque l'utilisation de ce médicament devient chronique, on observe une diminution de la sensibilité des récepteurs GABA-A aux effets du GABA et des BZRA, ce qui entraîne une diminution de la libération de dopamine.

En temps normal, le mécanisme d'inhibition des neurones GABAergiques est aussi accompagné d'un mécanisme d'activation (système excitatoire) : les neurones glutamatergiques. Si un arrêt brutal de la prise de BZRA survient pendant la phase d'exposition chronique, la dopamine sera diminuée mais le système excitatoire va augmenter sa libération de glutamate car les récepteurs AMPA et NMDA (récepteurs du glutamate) seront plus sensibles. Cette action va provoquer une surcharge neuronale, et donc, des symptômes de sevrage. (Licata & Rowlett, 2008)

Ainsi, pour éviter le phénomène de sevrage et obtenir les effets habituels, le patient aura tendance à prendre de plus en plus de BZRA pour compenser la désensibilisation des récepteurs GABA-A. Ce cercle vicieux est appelé « tolérance ».

3.4.2. Sédation diurne

Toutes les BZRA sont susceptibles d'entraîner un état de fatigue qui pourrait être dangereux en cas de conduite de véhicules. Cependant, certaines seront plus dangereuses que d'autres, comme celles à longue durée d'action, par exemple le diazépam, qui a un effet myorelaxant : les mouvements du corps ne seront plus assez précis pour conduire une voiture après la prise. (Dubois et al., 2008)

Il y a également un risque de chute élevé chez les personnes âgées. En effet, les BZRA peuvent provoquer une chute à cause de leurs effets hypnotiques et myorelaxants, entraînant une faiblesse handicapante pour marcher et effectuer ses activités habituelles. (Hartikainen et al., 2007). Effectivement, une chute peut engendrer une fracture, et chez une personne âgée, une fracture est un facteur de comorbidité.

La personne âgée est immobilisée, elle perd peu à peu ses fonctions locomotrices et psychiques. Tout ceci est la conséquence d'une perte d'autonomie à la suite de la fracture. (Kechaou et al., 2019)

3.4.3. Trouble de la mémoire

Outre la sédation, les BZRA ont un effet amnésiant. Il s'agit plus précisément d'une amnésie antérograde transitoire, c'est-à-dire une amnésie des faits récents qui ne durera que le temps d'action du médicament, avant qu'il ne soit éliminé. Le patient aura simplement oublié le moment de sa journée où la BZRA faisait son action. (Sellal, 1995)

Cette propriété amnésiante est surtout utilisée lors d'une sédation consciente, c'est-à-dire, pendant une endoscopie, une chirurgie dentaire... afin d'éviter au patient de se souvenir de cette opération et de réduire ainsi son anxiété. En général, ce sont des benzodiazépines à très courte durée d'action qui sont utilisées dans ce cas précis (midazolam). (AFMPS, 2022; Malamed et al., 1988)

3.4.4. Effets sur les phases du sommeil

Les benzodiazépines sont largement reconnues pour leurs effets bénéfiques dans les cas d'insomnie, mais ces bienfaits existent seulement en cas d'utilisation à court terme. En revanche, une utilisation prolongée de ces médicaments perturbe le sommeil profond et, dans une moindre mesure, le sommeil REM, qui sont tous deux essentiels pour une bonne récupération physique et psychologique (concentration et mémorisation). Une étude portant sur des patients souffrant d'insomnie chronique et prenant régulièrement des benzodiazépines depuis longtemps a révélé des altérations significatives de la structure du sommeil (**Annexe 1**).

Bien que le temps passé au lit ait augmenté de manière significative, le temps total de sommeil n'a connu qu'une légère augmentation statistiquement non significative. De plus, le délai d'endormissement pour atteindre la phase du sommeil paradoxal s'est allongé, tandis que la phase de sommeil léger a augmenté de façon significative. Étant donné la petite taille de l'échantillon étudié, il est important de prendre en compte ces résultats malgré l'absence de diminution statistiquement significative du sommeil profond. (Manconi et al., 2017)

Selon l'**annexe 2**, l'étude se concentre sur la microstructure du sommeil, qui décrit les motifs et variations à l'intérieur des différentes phases du sommeil. Le Cyclic Alternating Pattern (CAP) est utilisé pour décrire cette microstructure et fait référence à des séquences régulières

et cycliques d'activité électrophysiologique pendant le sommeil NREM (Non Rapid Eye Movement).

Le sommeil NREM est composé d'ondes stables et de grande amplitude (thêta, delta), mais aussi de variations dynamiques qui rendent le cerveau plus actif lors de cette phase. Cette période plus active du cerveau est le CAP. Il engendre des changements rapides de la fréquence et de l'amplitude des ondes (phase A) avec des périodes de repos d'ondes thêta et delta (phase B).

La phase A est constituée de trois sous-types : A1 (ondes lentes de grandes amplitudes), A2 (mélange d'ondes lentes et rapides), A3 (ondes rapides de faible amplitudes). A1 permet le maintien du sommeil NREM afin d'empêcher un quelconque réveil. A2 va permettre la transition vers le sommeil REM et une augmentation des ondes alpha et beta. A3 est considéré comme un marqueur de la fragmentation du sommeil, indiquant des micro-éveils ou des perturbations du sommeil. Il est également présent pour la transition vers le sommeil REM.

En ce qui concerne les résultats de l'étude, le taux de CAP a effectivement diminué de manière significative avec les médicaments. Néanmoins, on observe, au stade du sommeil profond, que le taux de CAP est assez bas, ce qui peut entraîner des conséquences sur la qualité globale du sommeil. De plus, le pourcentage total du sous-type A1 a baissé de manière significative, ce qui ne permettra plus un bon maintien du sommeil NREM. Le pourcentage total du sous-type A3, quant à lui, a fortement augmenté, ce qui signifie une augmentation de la fragmentation du sommeil et des micro-réveils. Tous ces résultats montrent que la microstructure du sommeil a subi de fortes altérations. La phase du sommeil profond (sommeil à ondes lentes) est le stade le plus touché, ce qui implique une qualité de sommeil relativement diminuée, et donc une récupération physique altérée. (Manconi et al., 2017)

4. Antihistaminiques

4.1. Histamine

Il s'agit d'une molécule qui provient de la décarboxylation de l'histidine, un acide aminé essentiel, par la L-histidine décarboxylase. Cette enzyme est présente au niveau des mastocytes tissulaires, des granulocytes basophiles (circulation sanguine), des cellules pariétales de l'estomac et aussi au niveau des neurones histaminergiques. (R. H. Patel & Mohiuddin, 2023)

L'histamine joue un rôle au niveau du système immunitaire qui lui permet de protéger l'organisme de substances considérées comme étrangères. Ce phénomène est la réaction allergique (dégranulation massive des mastocytes-basophiles). D'autres stimuli peuvent aussi déclencher une dégranulation : phénomènes physiques, médicamenteux, toxiques... Cette molécule est un puissant vasodilatateur qui peut générer une hypotension et des œdèmes. Elle peut également provoquer bronchoconstrictions, démangeaisons, augmentation de la sécrétion gastrique, migraines ...

Au niveau du SNC, l'histamine agit sur les récepteurs H1 situés dans l'aire postrema, qui contient la zone gachette chimioréceptrice, et le centre de vomissement. Elle est donc susceptible d'engendrer nausées et vomissements. (Schaefer & Zito, 2023)

Comme expliqué au point 2.2, au niveau du cerveau, l'histamine est un neurotransmetteur qui se trouve dans les neurones histaminergiques situés dans l'hypothalamus postérieur et qui permet de maintenir un état de vigilance élevé. Il agit au niveau du cycle éveil/sommeil. Ainsi, pour contrecarrer les effets de l'histamine, on utilisera les antihistaminiques. Il existe plusieurs récepteurs à l'histamine : H1 – au niveau des muscles lisses, du système nerveux, des vaisseaux sanguins, de la peau... ; H2 – au niveau de l'estomac et H3 – au niveau du système nerveux. (Jamet et al., 2006)

Les antihistaminiques H2 et H3 ne seront pas concernés dans ce Mémoire.

4.2. Antihistaminiques H1

Ces antihistaminiques H1 sont séparés en deux groupes : les H1 sédatifs d'une part, les H1 peu sédatifs d'autre part.

Les antihistaminiques peu sédatifs ne seront pas étudiés dans ce Mémoire.

4.2.1. Antihistaminiques H1 sédatifs

4.2.1.1. Description

Cette classe de médicament a été découverte dans les années 40'. Elle est considérée comme la première génération d'antihistaminiques sur le marché.

De nos jours, ils sont de moins en moins prescrits en raison de plusieurs effets indésirables observés et de la découverte de nouvelles molécules ayant la particularité de ne pas agir ou d'agir faiblement au niveau du SNC (antihistaminiques peu sédatifs).

Cependant, quelques molécules sont encore présentes sur le marché. Certaines sont toujours indiquées pour la rhino-conjonctivite allergique, l'urticaire ainsi que pour des réactions allergiques. C'est la première indication connue des antihistaminiques H1, tandis que d'autres auront une toute autre indication.

En effet, certains de ces médicaments seront aussi utilisés pour lutter contre des symptômes de nausées et de vomissements. Cette action est possible grâce au passage de ces antihistaminiques sédatifs à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ceci concernera plutôt les nausées des femmes enceintes et celles provoquées par les transports. (Schaefer & Zito, 2023)

Pour finir, plusieurs de ces composés sont indiqués pour lutter contre les insomnies et l'anxiété grâce à leur effet sédatif.

4.2.1.2. Mécanisme d'action

Les antihistaminiques de première génération sont des agonistes inverses des récepteurs H1, c'est-à-dire qu'ils vont produire un effet opposé. Chaque agoniste produit une certaine activité intrinsèque qui augmente l'activité du récepteur, et il en va de même pour les agonistes inverses qui vont réguler ces récepteurs de façon négative. De plus, l'intensité de l'effet va dépendre de l'affinité de la substance soit pour le récepteur dans sa conformation active (agoniste), soit pour le récepteur dans sa conformation inactive (agoniste inverse). Il ne faut pas confondre avec un antagoniste qui, lui, va se mettre sur le récepteur et ne produire aucun effet. L'affinité d'un antagoniste pour le récepteur est égale entre les deux conformations. (Berg & Clarke, 2018)

Ces antihistaminiques de première génération ont une faible sélectivité pour les récepteurs H1 à cause de leur origine commune avec un composé chimique agissant sur les récepteurs muscariniques, alpha-adrénergique et sérotoninergique. (Church & Church, 2013)

Ces antihistaminiques vont pénétrer la BHE et effectuer leur action au niveau des récepteurs H1 de l'histamine situés dans différentes parties du cerveau (hypophyse postérieure, cervelet, moelle épinière...). (Church & Church, 2013)

En raison de leur faible sélectivité pour les récepteurs H1 et de leur passage dans la BHE, ces molécules entraîneront plus d'effet indésirables que les antihistaminiques de seconde génération. (Church & Church, 2013)

4.2.1.3. Principes actifs

Il existe une multitude d'antihistaminique H1 de première génération. Néanmoins, dans le contexte de l'insomnie, deux molécules sont plus indiquées :

DCI	diphenhydramine	doxylamine
Nom commercial	Nustasium®	Donormyl® (France)
Indication(s)	Aide occasionnelle pour s'endormir	Insomnie occasionnelle chez l'adulte
Posologie	<ul style="list-style-type: none">• Adulte : 50mg/jour 20 minutes avant d'aller dormir• Enfant > 16 ans : 50mg/jour 20 minutes avant d'aller dormir• Enfant < 16 ans : Contre-indiqué	<ul style="list-style-type: none">• Adulte : 7,5-15mg/jour 30 minutes avant d'aller dormir• Enfant < 15 ans : Contre-indiqué
Effets indésirables courants	<ul style="list-style-type: none">• Somnolence diurne• Effets anticholinergiques : Sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, confusion mentale, trouble de l'accommodation, constipation, douleurs abdominales• Mucosités épaisses	<ul style="list-style-type: none">• Somnolence diurne• Effets anticholinergiques : Sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, constipation
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Glaucome à angle fermé<ul style="list-style-type: none">• Crise d'asthme• Risque rétention urinaire• Hypertrophie bénigne de la prostate<ul style="list-style-type: none">• Ulcère gastro-intestinal• Femme enceinte et allaitante	<ul style="list-style-type: none">• Risque rétention urinaire• Glaucome à angle fermé• Hypertrophie bénigne de la prostate<ul style="list-style-type: none">• Femme allaitante

Tableau 2: Carte d'identité (AFMPS, 2021b; ANSM, 2015)

4.2.1.3.1. Pharmacocinétique

Diphenhydramine (AFMPS, 2021b; Drugbank, 2023a)

- **Absorption** : Le médicament est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint après 2-3h. La biodisponibilité orale est de 40-60 %.

- **Distribution** : Le volume de distribution est élevé (14L/kg) et cette molécule est lipophile ($\log P = 3,27$), ce qui explique qu'elle peut passer la BHE.
- **Métabolisme** : La diphenhydramine est métabolisée par plusieurs CYP450, dont un principal qui est le CYP2D6. Il possède plusieurs métabolites qui sont inactifs.
- **Élimination** : L'élimination sera principalement rénale. Il sera éliminé à 50-60% sous forme de métabolites conjugués et 10-15% sous forme inchangée. Le temps de demi-vie est de 3 à 9h en moyenne chez un adulte. Concernant les enfants et les personnes âgées, il sera allongé jusqu'à 10-15h en moyenne. C'est pour cela que celui-ci est contre indiqué chez les enfants et que chez les personnes âgées, il faut diminuer la dose.

Doxylamine (ANSM, 2015; Brott & Reddivari, 2023; Drugbank, 2023c; Kryger et al., 2010)

- **Absorption** : Le médicament est absorbé au niveau du tractus intestinal. Le pic plasmatique est atteint après 2-3h par voie orale.
- **Distribution** : Le volume de distribution se situe entre 0,5-30L/kg, ce qui signifie un volume de distribution assez important au niveau des organes. Cette molécule est un composé lipophile ($\log P = 2,9$), elle peut donc traverser facilement la BHE.
- **Métabolisme** : La doxylamine ressemble à la diphenhydramine en termes de CYP450. Cette molécule sera métabolisée par le CYP2D6, le CYP1A2 et le CYP2C9.
- **Élimination** : L'élimination se fera principalement au niveau rénal. La dose de doxylamine qui a été ingérée sera éliminée à 60% sous sa forme inchangée. De plus, la demi-vie plasmatique sera de plus ou moins 10h. Comme pour la diphenhydramine, le temps de demi-vie pourra s'allonger jusqu'à 15h chez les personnes âgées.

Ainsi, on peut observer la ressemblance entre ces deux molécules au niveau pharmacocinétique. Elles ont une vitesse de distribution assez élevée, ce qui signifie qu'il y aura une distribution tissulaire et non pas plasmatique. Ces composés sont lipophiles et pourront donc traverser la BHE. Ceci permettra l'accès aux récepteur H1 situés au niveau du SNC. De plus, leur temps de demi-vie est d'environ 10h, ce qui équivaut à une durée intermédiaire d'élimination de la substance. En général, il faut 4 à 5 demi-vies pour pouvoir éliminer tout le médicament. C'est pour cela que chez les personnes âgées, il faut se montrer prudent : la clairance plasmatique est diminuée, ce qui peut entraîner un temps de demi-vie plus long.

La pharmacocinétique de ces deux médicaments ne permet pas de déterminer lequel pourrait convenir pour traiter les insomnies.

4.2.1.3.2. Affinités relatives à différents sites de liaisons

Sites de liaisons	Diphenhydramine	Doxylamine
H1	16	42
H3	>10000	>10000
α_{1b}	1300	>10000
α_{2a}	2900	>10000
α_{2b}	1600	>10000
α_{2c}	2100	>10000
M1	80	490
M2	490	2100
M3	84	650
M4	53	380
M5	30	180
NET ³	2400	>10000
SERT ⁴	>10000	>10000
DAT ⁵	1100	>10000
5-HT _{2a}	260	>10000
5-HT _{2c}	780	>10000

Tableau 3: Affinités (K_i en nM) des antihistaminiques H1 de 1ère génération pour différents sites de liaisons (Krystal et al., 2013)

³ Norepinephrine transporter

⁴ Serotonin transporter

⁵ Dopamine transporter

L'affinité de ces molécules pour différents sites de liaisons s'exprime avec une constante d'inhibition (K_i) en nanomolaire (nanomole/L). Plus le K_i sera faible, plus l'affinité de la molécule pour son récepteur sera élevée et inversement : plus le K_i sera élevé, plus l'affinité de la molécule pour son récepteur sera faible. (Landry & Gies, 2014)

Tout d'abord, on peut remarquer que la diphenhydramine et la doxylamine ont une plus grande affinité pour le récepteur H1 par rapport à d'autres récepteurs.

Cependant, leur affinité pour les récepteurs muscariniques (M1-M2-M3-M4-M5) est tout de même très proche de celle du récepteur H1. Ceci explique pourquoi des effets indésirables non-histaminergiques existent avec ces molécules.

Les récepteurs muscariniques M1 se situent principalement au niveau des glandes exocrines (salivaires, digestives...), des muscles lisses et du SNC. Les antagonistes à ces récepteurs entraînent une sécheresse des muqueuses et une inhibition des sécrétions gastriques de l'estomac. De plus, si son utilisation devient chronique, on peut observer l'apparition de déficits cognitifs (perte de mémoire, perte de concentration, hallucinations). (Dessy, s. d.; Eglén, 2005; Proctor, 2006)

Les récepteurs muscariniques M2 se situent au niveau du cœur et des muscles lisses (principalement bronchiques). Les antagonistes de ces récepteurs peuvent provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque (chronotrope positif) et une augmentation de la force contractile (inotrope positif). En outre, ils vont induire une bronchodilatation en favorisant la relaxation des muscles lisses. Cet effet sera aussi médié par les récepteurs M3. (Dessy, s. d.)

En ce qui concerne les récepteurs muscariniques M3, ils se situent à plusieurs endroits différents tels que les glandes exocrines, les muscles lisses bronchiques, vasculaires et intestinaux mais aussi au niveau du detrusor (muscle lisse de la vessie) et des muscles ciliaires. En effet, le blocage de ces récepteurs va avoir pour conséquence une sécheresse des muqueuses (lié à M1), une bronchodilatation (lié à M2), une vasoconstriction à cause de la diminution de la synthèse de NO, de la constipation à la suite du relâchement des muscles lisses intestinaux, de la rétention urinaire et des troubles de la vision dûs au relâchement des muscles ciliaires. (Dessy, s. d.; Gupta et al., 1994; Qarro et al., 2014)

Ensuite, les récepteurs M4 se retrouvent principalement dans le SNC. L'antagonisation de ces récepteurs est liée à des troubles cognitifs tels que des troubles psychotiques (schizophrénie).

L'effet des antipsychotiques peut être diminué. Cependant, ces molécules entraînent aussi une amélioration de l'activité locomotrice, surtout chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. (Langmead et al., 2008)

Le dernier récepteur muscarinique, M5, est, lui aussi, présent au niveau du SNC. Ce récepteur pourrait avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et l'addiction. En effet, l'inhibition de ces récepteurs peut provoquer des troubles de la mémoire et des épisodes psychotiques, tandis que le mécanisme de dépendance pourrait être diminué à l'aide d'antagonistes de M5. (Bender et al., 2018). Ces 5 types de récepteurs muscariniques sont susceptibles d'être antagonisés par ces deux antihistaminiques H1. Néanmoins, la diphenhydramine présente une plus grande sélectivité pour ces récepteurs que la doxylamine car leur K_i est plus basse et donc plus proche de celle de H1. Ceci explique le nombre élevé d'effets indésirables de la diphenhydramine.

Effectivement, la diphenhydramine agit sur plusieurs autres récepteurs qui ont une affinité proche de celle du récepteur H1. Par exemple, la diphenhydramine présente une affinité pour le récepteur M5 très proche de celle du récepteur H1 car si on fait le rapport entre l'affinité du récepteur M5 et l'affinité du récepteur H1, on obtient 1,875. Ainsi, la diphenhydramine est seulement 1,875 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour le récepteur M5. De plus, si la dose augmente, d'autres récepteurs seront touchés, comme les récepteurs 5HT_{2a} et 5HT_{2c}.

Les récepteurs 5HT_{2c} jouent un rôle essentiel au sein du contrôle de l'appétit et du poids. La diphenhydramine va bloquer ce récepteur et augmenter l'appétit et le poids corporel. La sérotonine aussi joue un rôle, comme expliqué au point 2.2, au niveau du système éveil/sommeil. Dans le cas de la diphenhydramine, l'inhibition du récepteur 5HT_{2a} augmentera la promotion du sommeil, tandis que l'inhibition du récepteur 5HT_{2c} augmentera la phase d'éveil. (Krystal et al., 2013)

En ce qui concerne la doxylamine, elle semble moins sélective pour les récepteurs H1 que la diphenhydramine. Cependant, dans la mesure où son affinité pour les récepteurs muscariniques est plus faible que la diphenhydramine, elle entraînera moins d'effets secondaires.

D'autres récepteurs peuvent être touchés, mais seulement si ces médicaments, surtout la diphenhydramine, sont pris à une plus forte dose qu'ils ne le devraient.

Après cette analyse, on peut conclure que la doxylamine est un médicament plus sûr que la diphenhydramine, puisqu'il présente un risque d'effets indésirables plus faible.

4.2.1.3.3. Effets indésirables à long terme

Plusieurs effets sur le SNC ont été décrits au point précédent :

- Des **troubles de la mémoire** peuvent survenir à la suite d'une utilisation prolongée de ces médicaments. En effet, les récepteur M1 sont surtout présents au niveau de l'hippocampe et du cortex, des zones où se déroule le processus de mémorisation et l'apprentissage. Des effets délétères sur les neurones cholinergiques auraient un lien potentiel avec la maladie d'Alzheimer. Effectivement, une perte de fonction de ces récepteurs est liée à la progression de cette maladie, qui se caractérise par l'accumulation de plaques amyloïdes composées de peptides amyloïdes β . L'augmentation de ces peptides sont la cause de la dégénérescence des neurones cholinergiques et donc de l'apparition de troubles cognitifs. (Langmead et al., 2008)
- Des **troubles psychotiques** (schizophrénie) pourraient être aggravés à la suite de la prise de l'un de ces médicaments. Des effets psychotomimétiques, c'est-à-dire des effets qui ont la capacité d'imiter certains aspects d'une psychose, sont présents dans ces antagonistes des récepteurs muscariniques. En temps normal, on observe une diminution de la densité de ces récepteurs au niveau du SNC chez les patients schizophrènes, c'est pourquoi l'ajout de ce type de composé pourrait renforcer ces troubles psychotiques. (Langmead et al., 2008)
- Le **développement d'une tolérance aux effets sédatifs** de ces médicaments pourrait être possible. En effet, selon une étude, l'utilisation répétée de diphenhydramine, antihistaminique de première génération entrainerait une diminution de son efficacité au bout de quelques jours de traitement. Cette étude a été réalisée sur 15 hommes en bonne santé âgés entre 18 et 50 ans, qui ne présentaient pas de troubles insomniaques et ne devaient avoir pris aucune substance risquant d'interférer avec l'antihistaminique. C'est une étude contrôlée randomisée (Randomized Controlled Trial : RCT) en double aveugle entre la diphenhydramine 50mg et un placebo. L'étude s'est déroulée sur 4 jours avec deux administrations par jour. Deux tests objectifs (techniques d'enregistrement électrophysiologique standard) et subjectifs (échelle de somnolence de Stanford) ont été réalisés et ont montrés qu'au fil des jours, l'effet de la diphenhydramine se rapprochait de plus en plus de l'effet du placebo.

Le test objectif mesurait la latence d'endormissement, qui était significativement plus basse que le placebo au premier jour, mais au 4^{ème} jour, on pouvait observer que la différence entre ces deux composés était relativement faible. Le test subjectif, quant à lui, utilisait l'échelle de somnolence de Stanford, une liste d'adjectifs liés à un chiffre désignant le niveau de somnolence qui correspond le mieux au ressenti du patient. Ce test montre aussi que la diphenhydramine a un effet au premier jour, mais qu'au dernier jour, cet effet est presque indétectable, comme pour l'effet du placebo. Cette étude se conclut par l'existence d'une tolérance aux effets sédatifs de la diphenhydramine. La conséquence de la tolérance est l'augmentation des doses, ce qui conduit à des effets indésirables plus prononcés. (Richardson et al., 2002). Cette étude concerne la diphenhydramine, mais la doxylamine et d'autres antihistaminiques engendrent aussi ce type d'effets. (Stahl, 2008)

Figure 5: Latence d'endormissement entre la diphenhydramine (hachuré) et un placebo (blanc). (Richardson et al., 2002)

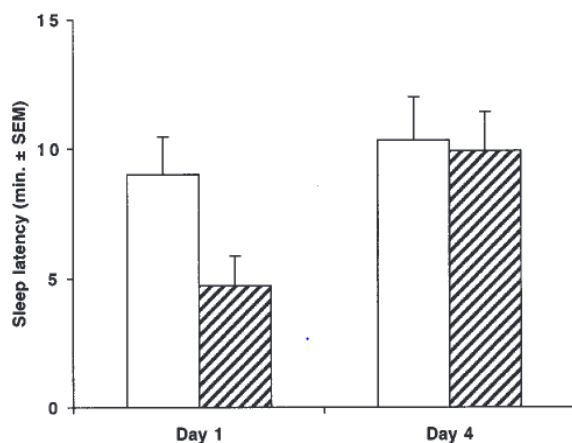
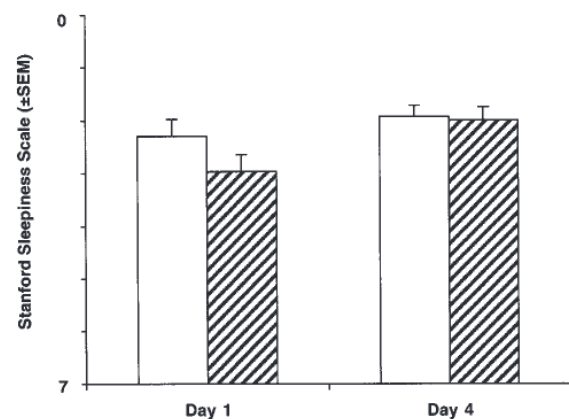


Figure 6: Evaluation de la somnolence subjective (échelle de Stanford) entre la diphenhydramine (hachuré) et un placebo (blanc) (Richardson et al., 2002)



4.2.1.4. Conclusion sur les antihistaminiques H1

Tout d'abord, cette classe de médicament est plus encline à provoquer certains effets indésirables qui peuvent se manifester à court terme, tels que la sécheresse des muqueuses, la rétention urinaire, la constipation... Ces effets peuvent s'avérer handicapants lorsque ces antihistaminiques sont pris de manière chronique. En outre, les personnes âgées sont les premières à être touchées puisqu'elles ont un métabolisme plus lent et qu'elles présentent une filtration glomérulaire diminuée.

De plus, on notera aussi l'apparition d'effets secondaires à plus long terme, tels que des pertes de mémoire, l'aggravation de troubles psychotiques, ou encore un risque de tolérance aux effets sédatifs.

Afin de pouvoir utiliser ces antihistaminiques H1 pour la sédation, il faudrait réduire ces effets indésirables. Le problème est que l'affinité pour chaque récepteur est assez proche, surtout pour la diphenhydramine. C'est pourquoi la diphenhydramine n'est pas le meilleur choix pour remplacer les benzodiazépines.

En revanche, la doxylamine présente une affinité pour le récepteur H1 qui est assez éloignée des affinités pour les récepteurs muscariniques, ce qui pourrait être intéressant car on aurait la possibilité de diminuer les effets secondaires par rapport à la diphenhydramine. Une faible dose de doxylamine serait peut-être la solution pour éviter au maximum l'apparition d'effets indésirables.

La question qui pourrait se poser est : existe-t-il une ou plusieurs molécules sélectives du récepteur H1 qui entraîneraient de faibles effets secondaires et qui permettraient donc de remplacer les BZRA ?

4.2.2. Molécules ayant des propriétés antihistaminiques H1

Voici deux molécules qui, à faible dose, peuvent présenter des effets sédatifs grâce à leur sélectivité des récepteurs H1 sans pour autant agir sur d'autres récepteurs.

DCI	doxépine	quétiapine
Nom commercial	Quitaxon [®] 10mg ou 50mg (France) Silenor [®] 3mg ou 6mg (USA)	Quétiapine EG, Seroquel [®]
Indication principale	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (antidépresseur) Quitaxon [®]	Traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires (TB) (antipsychotique atypique)
Posologie principale	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 10-300mg/jour en 1 à 3 prises • Enfant < 18 ans : Contre-indiqué 	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : <u>Schizophrénie</u> => 50-750mg/jour <u>Épisode maniaque (TB)</u> => 100-800mg/jour <u>Épisode dépressif (TB)</u> => 50-300mg/jour

		<u>Prévention des TB</u> => 300-800mg/jour <ul style="list-style-type: none"> • Enfant < 18 ans : Contre-indiqué
Effets indésirables courants	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence diurne • Bouche sèche, constipation, trouble de l'accommodation, troubles de la miction • Tachycardie • Hypotension orthostatique • Prise de poids • Idées suicidaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence diurne • Bouche sèche, constipation, vision floue • Céphalées • Vertiges • Symptômes extrapyramidaux • Prise de poids • Hypotension orthostatique • Palpitations • Dyspepsie • Vomissements • Cauchemars • Idées suicidaires • Symptômes de sevrage (arrêt brusque)
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Femme enceinte/allaitante • Attention aux personnes âgées • Glaucome à angle fermé • Risque de rétention urinaire • Infarctus du myocarde récent 	<ul style="list-style-type: none"> • Femme enceinte/allaitante • Enfants < 18 ans • Attention aux personnes âgées • Si prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, jus de pamplemousse,)
Posologie utilisée dans l'insomnie	3-6mg/jour (faible dose) Silenor®	A partir de 12,5mg/jour (faible dose)

Tableau 4: Carte d'identité (AFMPS, 2021a; Anderson & Vande Griend, 2014; ANSM, 2011; The Medical Letter, 2019)

4.2.2.1. Pharmacocinétique

Doxépine (Drugbank, 2023b; Pernix therapeutics, 2012; Weber et al., 2010)

- **Absorption** : Le médicament est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est atteint après 3,5h lorsqu'il est pris à jeun.

Si prise de la doxépine avec un repas riche en matière grasse, le délai pour arriver au pic plasmatique est augmenté. Afin d'éviter un effet retardé du médicament, il vaut mieux le prendre à jeun, à 3h de distance du repas.

- **Distribution** : La molécule est lipophile ($\log P = 4,29$) et possède un volume de distribution fortement élevé (12-28L/kg), ce qui permet un passage à travers la BHE.
- **Métabolisme** : Le médicament est métabolisé principalement par le foie. Ce sont particulièrement les enzymes CYP2C19 et CYP2D6 qui vont métaboliser la doxépine. Après métabolisation de la doxépine, il y aura génération d'un métabolite actif : la nordoxépine (N-desméthyldoxépine), c'est le CYP2C19 qui participe à plus de 50% de sa formation.
- **Élimination** : L'élimination sera principalement rénale. C'est sous la forme de conjugués glucuronides que la doxépine et son métabolite actif, la nordoxépine, seront principalement éliminés. Moins de 3% de la doxépine sera éliminée sous forme inchangée ou sous la forme du métabolite actif. Le temps de demi-vie de la doxépine est de 15,3h alors que celui de la nordoxépine est de 31h.

Quétiapine (AFMPS, 2021a; DeVane & Nemeroff, 2001; Drugbank, 2023d)

- **Absorption** : Le médicament est rapidement absorbé par l'organisme. Le pic plasmatique est atteint 1,5h après une prise par voie orale.
- **Distribution** : Son volume de distribution est élevé (7-10L/kg) avec une dose de 250mg. Cette molécule est lipophile ($\log P = 2,81$) et peut donc passer la BHE.
- **Métabolisme** : C'est principalement au niveau du foie qu'aura lieu la métabolisation. Ce sont les CYP3A4 et CYP2D6 qui régulent la métabolisation du médicament. La quétiapine se transforme en plusieurs métabolites, dont un métabolite actif, la norquétiapine (N-desalkylquétiapine), et d'autres qui sont inactifs. Le CYP3A4 est l'enzyme majoritaire qui forme la norquétiapine.
- **Élimination** : La majorité du médicament est éliminée à 73% par voie urinaire (selles = 21%). Seulement 1% de la quétiapine est excrétée sous forme inchangée, ce qui veut dire que la molécule est largement éliminée par métabolisation. La demi-vie d'élimination de la quétiapine est de 7h, tandis qu'elle est de 12h pour la norquétiapine.

Ces deux principes actifs sont tous les deux lipophiles et possèdent des volumes de distribution assez élevés pour être distribués dans les tissus, dont le SNC.

Parmi ces deux molécules qui peuvent être fortement sélectives des récepteurs H1 lorsqu'elles sont utilisées à faible dose, on retrouve des métabolites actifs qui pourraient provoquer des effets indésirables supplémentaires. Ces effets dépendront de la dose prescrite, c'est la raison pour laquelle à des doses plus élevées, ces métabolites actifs auront aussi un effet sur d'autres récepteurs.

En ce qui concerne la nordoxépine, le métabolite actif de la doxépine, il n'est pas considéré comme sélectif des récepteur H1. Il sera plutôt vu comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, un effet connu des antidépresseurs. (Cutler et al., 1994). Cependant, à des doses faibles de doxépine dans le traitement de l'insomnie, la nordoxépine n'aura pas une activité importante.

Ensuite pour la quétiapine, son métabolite actif va jouer un rôle plus important que celui de la doxépine. En effet, la norquétiapine présente des affinités pour différents récepteurs, qui ne sont pas spécialement les mêmes que ceux pour la quétiapine. De plus, elle aura une plus forte affinité pour le récepteur H1 que la quétiapine. (López-Muñoz & Álamo, 2013)

4.2.2.2. Affinités relatives à différents sites de liaison

Sites de liaison	Doxépine	Quétiapine	Norquétiapine
H1	0,78	11	3,5
H3	> 10000	> 10000	> 10000
α_{1b}	12	39	95
α_{2a}	1100	3630	237
α_{2b}	28	746	378
α_{2c}	96	29	736
M1	18	858	39
M2	230	1339	453
M3	25	> 10000	23
M4	20	542	110
M5	5,6	1942	23
NET	58	> 10000	58

SERT	95	> 10000	927
DAT	/	> 10000	> 10000
D1	/	712	214
D2	/	245	196
D3	/	483	567
5-HT _{2a}	11	100	48
5-HT _{2c}	200	2502	107

Tableau 5: Affinités (K_i en nM) de molécules ayant des propriétés anti-H1 pour différents sites de liaison (Jensen et al., 2008; Krystal et al., 2013)

La doxépine est principalement connue comme une molécule qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, c'est-à-dire un médicament qui fait partie de la classe des antidépresseurs tricycliques. Lorsqu'on observe les affinités pour les transporteurs de la sérotonine et noradrénaline, la doxépine est 121 fois moins affine pour le SERT et 74 fois moins affines pour le NET par rapport au récepteur H1. C'est pourquoi il faudra une posologie plus élevée pour atteindre les effets recherchés d'antidépresseurs.

Cependant, la doxépine possède une affinité pour le récepteur H1 extrêmement élevée, qui fait de celle-ci une molécule très sélective de H1 à faible dose. Cette propriété indique clairement qu'un effet sédatif est possible et que, si pris à faible dose, le risque d'effets indésirables pourrait être minime.

Un effet possible, avec la dose de 3 ou 6mg, en plus de la sédation, est l'hypotension orthostatique à cause de l'inhibition du récepteur adrénergique alpha 1b (α_{1b}). Ces récepteurs se trouvent au niveau du SNC et au niveau des tissus périphériques (reins et poumons). Ils se situent aussi dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins. Ainsi, lorsqu'il est antagonisé, cela entraîne une vasodilatation qui mène à de l'hypotension orthostatique. (Almasi & Meza, 2023; Interpro, s. d.). La probabilité d'obtenir cet effet ne sera pas très élevée malgré l'affinité pour les récepteurs α_{1b} , qui est de 12nM. En effet, si on fait le rapport entre l'affinité pour le récepteur α_{1b} et l'affinité pour le récepteur H1, on obtient 12, c'est-à-dire que la doxépine est 12 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour le récepteur α_{1b} .

Les récepteurs muscariniques sont touchés lorsque les doses de doxépine qui correspondent à l'effet antidépresseur (10-300mg) sont prises. Si la dose correspond à l'effet sédatif pour l'insomnie (3-6mg), les effets indésirables anticholinergiques seront assez faibles, voire quasi inexistants. En outre, on pourrait penser que le récepteur M5, qui a une affinité proche de celle du récepteur H1, serait atteint par le médicament.

Néanmoins, le ratio entre récepteur M5 et récepteur H1 est égal à 7,18. La doxépine est 7,18 fois plus sélective pour le récepteur H1 que le récepteur M5. En comparaison avec la diphenhydramine, celle-ci est seulement 1,875 fois plus sélective pour le récepteur H1 que le récepteur M5. Ceci montre que la diphenhydramine n'est pas très sélective de H1 et que la doxépine entraîne moins de risques de développer ces effets anticholinergiques.

En ce qui concerne la quétiapine, elle possède des propriétés antipsychotiques en bloquant le récepteur dopaminergique D2, mais elle est aussi considérée comme un antipsychotique atypique, c'est-à-dire que la quétiapine va inhiber les récepteurs sérotoninergiques afin de diminuer le risque de symptômes extrapyramidaux. Ce médicament a également la capacité d'agir en tant qu'antidépresseur suite à l'inhibition du NET par l'intermédiaire de son métabolite actif, la norquétiapine. (Aubry et al., 2016). Cependant, ces effets antipsychotiques et antidépresseurs ne se déclencheront qu'à partir d'une certaine dose. En effet, l'indication comme antidépresseur aura une posologie entre 150 et 300mg, tandis que l'indication comme antipsychotique aura une posologie entre 600 et 800mg. (Arrivé, 2016)

Ce sont des doses assez élevées car l'affinité pour les récepteurs concernés n'est pas très haute. L'affinité de la quétiapine pour le récepteur D2 est de 245nM et celle de la norquétiapine est de 196nM, ce qui peut sembler élevé par rapport à l'affinité pour le récepteur H1 qui est de 11nM pour la quétiapine et de 3,5nM pour la norquétiapine. Le rapport entre les affinités de la quétiapine et de la norquétiapine pour le récepteur D2 et le récepteur H1 est respectivement de 22 et de 56. Ces résultats montrent que ces deux molécules sont 22 fois moins sélectives (quétiapine) et 56 fois moins sélectives (norquétiapine) pour le récepteur D2 que pour le récepteur H1. Ensuite, l'inhibition de la recapture de la noradrénaline par la quétiapine est nulle car elle ne possède pas une affinité pour ce transporteur alors que son métabolite montre une affinité relativement plus élevée qui est de 58nM. Cette affinité pour le NET est plus haute que pour le récepteur D2, donc la posologie sera plus basse pour l'utilisation en tant qu'antidépresseur.

La quétiapine a des propriétés anticholinergiques grâce à l'affinité pour les récepteurs de son métabolite actif, la norquétiapine. Pour une dose élevée, des effets indésirables via le blocage des récepteurs muscariniques vont se produire, comme au point 4.2.1.3.2. À des dosages plus faibles, des effets seront observables, mais seront moins intenses.

L'effet sédatif via H1 viendrait plutôt de la norquétiapine avec une affinité de 3,5nM, plutôt que de la quétiapine avec une affinité de 11nM. En effet, l'affinité, qui est de 11nM, est assez proche de l'affinité des récepteurs adrénergiques α_{1b} , qui est de 39nM, c'est pourquoi la sélectivité de la quétiapine pour les récepteurs H1 n'est pas très élevée. Le rapport entre les récepteurs α_{1b} et H1 est de 3,5, ce qui entraîne une sélectivité pour les récepteurs H1 3,5 fois plus élevée que pour les récepteurs α_{1b} .

5. Etudes cliniques

5.1. Quétiapine

5.1.1. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials

5.1.1.1. Description de la méta-analyse

Cette méta-analyse a été réalisée dans le but d'évaluer si la quétiapine à faible dose est en mesure d'améliorer le sommeil chez des patients psychiatriques et non psychiatriques. Ceci fait suite aux nombreux problèmes rencontrés avec certaines classes de médicaments, tels que les BZRA, principalement. En effet, la quétiapine est de plus en plus utilisée en « off-label » vu son action sédatrice via les récepteurs H1. (Lin et al., 2023)

5.1.1.2. Matériels et méthodes

5.1.1.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Cette méta-analyse comprend des RCT et des études cross-over (chaque participant reçoit un traitement différent dans un ordre aléatoire avec des périodes de wash out pour éviter toute interaction avec le traitement précédent).

Les participants aux différentes études étaient âgés de 18 ans et plus (femmes et hommes) et présentaient un état de santé normal ou déficient.

Seules les études où le dosage de la quétiapine est en dessous de 300mg ont été gardées, pour éviter l'influence des effets antidépresseurs/antipsychotiques.

Le comparateur est soit un placebo, soit un autre médicament.

L'outcome primaire est la qualité du sommeil et les outcomes secondaires sont plutôt la durée du sommeil, les effets indésirables, l'anxiété et la dépression. (Lin et al., 2023)

5.1.1.2.2. Analyse statistique

L'effet des traitements sera mesuré en faisant un rapport de cote (odds ratio : OR) pour un résultat binaire ou en faisant une différence de moyenne (DM) pour un résultat continu. On utilisera une différence de moyenne standardisée (DMS) si les mesures ne peuvent pas être comparées entre elles. Ces effets mesurés seront accompagnés d'un intervalle de confiance (IC) à 95%. Plus l'intervalle sera large, moins l'estimation sera précise, et inversement. Ensuite, on mesurera l'hétérogénéité des résultats à l'aide du test de Cochrane lorsque les valeurs sont binaires (significatif si $p < 0.10$) et à l'aide du test I^2 pour l'hétérogénéité statistique des valeurs continues. Une hétérogénéité faible se situe entre 25 et 50%, intermédiaire entre 50 et 75%, et élevée entre 75 et 100%. (Lin et al., 2023)

5.1.1.3. Résultats

5.1.1.3.1. Caractéristiques des études

Le nombre d'études correspondant aux différents critères est de 21 et elles ont été publiées entre 2004 et 2017. Le nombre de participants pour chaque étude se situe entre 16 et 894 et ils ont entre 24 et 72 ans.

Le profil des participants diffère selon chaque étude. En effet, on retrouve des patients en bonne santé dans 3 études, des patients souffrant de troubles anxieux généralisés (TAG) dans 5 études, des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM) dans 9 études et des patients atteints d'autres maladies dans 4 autres études.

La galénique du médicament sera aussi évaluée, avec, par exemple, la forme à libération prolongée dans des posologies allant de 50 à 300mg (16 études) et la forme à libération immédiate dans des posologies allant de 25 à 100mg (5 études).

La durée des différentes études varie de 1 à 56 semaines pour les RCT et concernant les études cross-over, elles ont une période de 3 jours pour chaque traitement. (Lin et al., 2023)

5.1.1.3.2. Qualité du sommeil

La qualité du sommeil a surtout été évaluée à l'aide de l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index ou PSQI) dans 15 études cliniques.

Ce test permet d'évaluer la qualité du sommeil en demandant aux participants de répondre à un questionnaire comprenant 19 questions dont 7 qui sont numérotés de 0 à 3.

Ceci va permettre d'obtenir un score global du PSQI qui peut monter jusqu'à 21. Plus le score sera élevé, plus le sommeil est de mauvaise qualité et inversement. (Buysse et al., 1989; Lin et al., 2023)

D'autres tests ont aussi été réalisés, tels que le Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, l'échelle analogique visuelle (visual analogue scale : VAS),... afin d'évaluer la qualité du sommeil chez tous les participants.

Un forest plot (**annexe 3**) a démontré que la qualité du sommeil présentait un résultat significatif en faveur de la quétiapine avec une DMS de -0,57 et un IC95% assez restreinte (-0.75, -0.4), ce qui signifie que l'information fournie est assez précise. Cependant, on a obtenu une hétérogénéité de 83%, ce qui est assez élevé. Ceci pourrait s'expliquer par certaines études où l'âge des participants était de plus ou moins 70 ans (2 études), ou alors par des études où le nombre de participant était très faible, ce qui ne permet pas de disposer de suffisamment de données précises.

Ensuite, plusieurs forest plot (**annexe 4**) prédisent si la qualité du sommeil pourrait s'améliorer chez des participants ayant des états de santé différents. On a observé que parmi ceux présentant un TAG, un TDM et aucun problème de santé, les résultats étaient statistiquement significatifs pour la quétiapine. Encore une fois, l'hétérogénéité pour le TAG ($I^2 = 92\%$) et le TDM ($I^2 = 71\%$) est élevée, ce qui peut être dû aux deux études dans lesquelles figuraient les personnes âgées de ± 70 ans. En ce qui concerne les personnes souffrant de fibromyalgie et d'insomnie primaire, les résultats n'ont pas montré d'effets concluants de la quétiapine au niveau de la qualité du sommeil.

La comparaison entre les différentes formulations (**annexe 5**), telles que la libération prolongée et la libération immédiate, montre que la libération prolongée présente des résultats nettement plus fiables que la libération immédiate. Ceci s'explique par un IC assez restreint et un nombre de participants plus élevé.

Les différents dosages possibles ont aussi été étudiés (**annexe 6**) afin de savoir lesquels pourraient produire un effet significatif par rapport à un placebo. Les posologies étudiées sont 25mg/jour, 50mg/jour, 150mg/jour et 300mg/jour. Toutes les doses entraînent un résultat significatif, à l'exception de celle de 25mg/jour.

Cependant, les deux études présentant cette dose n'étaient pas constituées de beaucoup de participants et vu le peu d'études, c'est assez faible pour émettre un résultat fiable et pertinent. (Lin et al., 2023)

5.1.1.3.3. Temps total de sommeil

Dans cette méta-analyse, on compte 5 études (**Annexe 7**) qui ont mesuré l'effet de la quétiapine sur le temps de sommeil total. Tout d'abord, 4 études comparent la quétiapine avec un placebo, puis 2 études comparent la quétiapine avec d'autres médicaments (halopéridol (antipsychotique)/mirtazapine (antidépresseur)). Parmi ces études, 2 études ont utilisé la polysomnographie (PSG) et les 3 études restantes ont chacune utilisé une méthode différente : l'actigraphie (mesure les mouvements afin d'évaluer la durée du sommeil, le temps mis pour s'endormir et si la personne se réveille), l'enregistrement du temps de sommeil et la tenue d'un journal de sommeil personnel.

Le groupe versus placebo montre un résultat significatif pour la quétiapine. Toutefois, si on observe correctement les IC de la majorité des études, ils sont assez larges et très proches de 0. On peut aussi rajouter le faible nombre de participants dans chaque étude.

En ce qui concerne le groupe versus d'autres médicaments, la quétiapine ne montre pas plus d'effets qu'un autre. Il faut tout de même se montrer prudent, car il existe seulement 2 études dans cette catégorie, dont une étude présentant un IC très large et donc pas très fiable. (Lin et al., 2023)

5.1.1.3.4. Effets indésirables

Une quinzaine d'études ont été sélectionnées afin d'évaluer les effets secondaires possibles. Elles ont été préférées à d'autres afin d'obtenir une posologie moyenne de 150mg/jour. Cependant, ce dosage est trop élevé pour être considéré comme pertinent pour ce Mémoire. En effet, il faudrait un dosage assez bas pour éviter des effets secondaires liés aux récepteurs précédemment décrits (4.2.2.2.)

Les effets indésirables principalement retrouvés à cette posologie sont la bouche sèche, des vertiges, une prise de poids, de la somnolence et de la constipation. (Lin et al., 2023)

5.1.1.4. Discussion

Cette méta-analyse a permis de montrer que la quétiapine pouvait améliorer la qualité du sommeil, mais seulement parmi des personnes atteintes de TAG et de TDM ou présentant un état de santé correct. En effet, la seule étude mentionnant des personnes souffrant d'insomnie primaire n'a pas été concluante et n'a pas démontré de significativité ou de pertinence clinique. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il n'y ait qu'une seule étude qui a été sélectionnée avec ce type de participants, alors qu'il faudrait en réaliser davantage et aussi augmenter le nombre de participants, qui était assez faible. L'hétérogénéité dans certaines études était élevée du fait que des études avec des personnes âgées avaient été sélectionnées. En effet, celles-ci ont montré que ces personnes étaient plus sensibles à la quétiapine. Ceci pourrait s'expliquer par la clairance qui est diminuée chez la personne âgée et donc par le temps de demi-vie allongé.

Concernant les posologies, on cherchait principalement des dosages faibles pour éviter au maximum des effets indésirables. Cependant, le dosage le plus faible qui a été évalué (25mg/jour) n'a pas démontré de résultat significatif par rapport à une amélioration de la qualité du sommeil avec la quétiapine. On peut rajouter que puisque le nombre de participants était assez faible, et qu'il n'y avait que deux études sélectionnées avec ce dosage, cela n'est pas assez élevé pour établir des résultats solides. Il faudrait mener davantage d'études avec des doses à partir de 12,5mg/jour.

Ensuite, la quétiapine a permis d'allonger le temps de sommeil total, mais seulement par rapport à un placebo. Lorsqu'il est comparé à un médicament dans le même domaine, le temps de sommeil ne change pas. On peut donc dire qu'une personne ne prenant pas de médicament antipsychotique/antidépresseur de manière habituelle aura un temps de sommeil allongé, tandis qu'une personne déjà sous traitement n'expérimentera pas d'effets supplémentaires. La fiabilité de ce forest plot reste à prouver car peu d'études représentent la catégorie « autres médicaments ». De plus, les méthodes utilisées pour évaluer la durée du sommeil ne sont pas toutes les mêmes, certaines sont subjectives, et donc, moins pertinentes.

Les effets indésirables ont aussi été évalués mais cette méta-analyse s'est uniquement focalisée sur le dosage de 150mg/jour. Les effets recueillis ne correspondent qu'à cette dose, et on ne peut donc pas être certain qu'ils seront toujours observables pour une plus faible dose.

Peu d'études ont duré assez longtemps pour permettre d'observer de possibles effets à long terme (maximum 1 an), c'est pourquoi il faut rester prudents par rapport à ce médicament et ne pas le prendre en première intention pour une insomnie transitoire.

On peut conclure que la quétiapine provoque bien une sédation et pourrait donc être utile dans la lutte contre l'insomnie. De plus, c'est principalement chez des personnes ayant des troubles psychiatriques qu'on a observé des effets significatifs, c'est pourquoi il est nécessaire de réaliser plus d'études cliniques chez des patients non-psychiatriques.

Cependant, il faudra faire attention si c'est un traitement à long terme car cette méta-analyse n'a montré qu'une durée de traitement limitée. (Lin et al., 2023)

5.2. Doxépine

5.2.1. Doxepin for insomnia: A systematic review of randomized placebo-controlled trials

5.2.1.1. Description de la revue systématique

De nombreux médicaments tels que les benzodiazépines sont utilisés tous les jours chez un grand nombre de personnes. Cependant, à cause de leurs effets secondaires connus à long terme, plusieurs médecins prescrivent de plus en plus « off-label » certains antidépresseurs qui ne sont pas spécialement connus pour entraîner une dépendance.

Cette revue va étudier la doxépine, un antidépresseur tricyclique, à des doses plus faibles (<10mg/jour) que celles prévues pour les effets antidépresseurs (>75mg/jour) puisque ce médicament présente une sélectivité élevée pour le récepteur H1.

L'hypothèse qui est émise par rapport à ce médicament est qu'il pourrait être indiqué pour maintenir le sommeil pendant la nuit et donc être utile pour les insomnies du milieu de la nuit (insomnie de maintien).

Le but de cette revue est d'évaluer, à l'aide de RCT, la doxépine par rapport à un placebo afin de mesurer son efficacité et ses effets indésirables à faible dose. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.2. Méthode

5.2.1.2.1. Extraction des données et évaluation de la qualité

Plusieurs données ont été extraites de chaque étude pour être comparées les unes avec les autres (**annexe 8**). Tout d'abord, il y a le design de l'étude où on remarque qu'elles sont toutes réalisées en double aveugle avec soit un design en bras parallèle (réparti au hasard dans différents groupes de traitement définitifs) ou soit un design cross-over (voir 5.1.1.2.1.).

Ensuite, il y a les caractéristiques des participants (âge, sexe), la durée de l'insomnie (depuis quand), le nombre de jour de traitement (2 jours à 12 semaines), la posologie de la doxépine (1, 3 ou 6mg à faible dose ; 25 à 300mg à des doses intermédiaires) et les effets indésirables possibles. De plus, des tests pour mesurer les différentes variables du sommeil (PSG, actigraphie, journal personnel du sommeil, questionnaire sur le sommeil) ont été menés afin de pouvoir mesurer les effets de la doxépine. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.2.2. Synthèse et analyse des données

Pour mesurer l'effet de la doxépine par rapport au placebo, on utilise la DM (moyenne doxépine - moyenne placebo) accompagnée d'un IC à 95%. Afin d'obtenir une DM comparable entre chaque étude, on utilisera une DMS (ou d) à l'aide de l'écart-type. Pour être clair, d est égal à DM mais tient compte de la variabilité des données.

En ce qui concerne le risque d'effets indésirables, il est mesuré par un risque relatif avec un IC à 95%. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.3. Résultats

5.2.1.3.1. Descriptions des études

Tout d'abord, 9 études cliniques ont été incluses dans cette revue systématique (**annexe 8**). Parmi celles-ci, 8 ont été publiées (6 à des doses faibles et 2 à des doses intermédiaires) et 1 étude n'a pas été publiée (combinaison avec ramelteon (agoniste récepteur à la mélatonine)).

Le nombre de participants pour chaque étude pouvait varier de 40 à 565 et leur âge moyen était de 50,2 ans (< 65 ans, > 65 ans ou entre 18 et 90 ans).

Ensuite, 7 études sur les 9 ont utilisé le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-4) ou l'ICSD afin de diagnostiquer l'insomnie primaire. Pour les 2 autres études, une montrait une insomnie transitoire (court terme) déclenché pour l'étude et l'autre montrait des troubles du sommeil liés à des troubles anxieux et dépressifs.

Dans ces 9 études, 7 études ont utilisé la PSG pour évaluer l'efficacité du sommeil. Certaines ont suivi un protocole de PSG de 8 heures tandis que d'autres n'ont pas précisé la durée. De plus, des mesures d'auto-évaluation ont été prises le matin après la PSG afin de compléter des données objectives avec des données subjectives. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.3.2. Evaluation de l'efficacité

5.2.1.3.2.1. Effets à court terme de la doxépine à faible dose (<10 mg/j)

L'administration de la doxépine à faible dose a été étudiée chez des personnes de moins de 65 ans (études 2-4-5) pour évaluer son impact sur le sommeil (**annexes 9-10**). Les résultats montrent que les doses de 3mg et 6mg, via une PSG, ont amélioré différents paramètres du sommeil dès la première nuit, notamment en augmentant le temps total de sommeil (total sleep time : TST), en diminuant le temps d'éveil après l'endormissement (wake time after sleep onset : WASO), en améliorant l'efficacité du sommeil (sleep efficiency : SE) et l'efficacité du sommeil dans le dernier quart de la nuit (sleep efficiency in the last quarter : SE last qrt), et en réduisant la latence d'endormissement (latency to persistent sleep : LPS). Un petit point d'attention concernant la LPS : seule une étude est significative, les deux autres ne le sont pas. Cependant, après 15 et 29 nuits, seuls la SE (last qrt), le WASO et le TST (6mg) indiquent des résultats significatifs.

L'étude avec une dose de 1mg a également montré des améliorations significatives du TST, du WASO et de la SE, mais pas de la LPS.

Ensuite, trois études (1-3-6) ont examiné les effets de différentes doses d'un médicament sur le sommeil des personnes âgées de plus de 65 ans (**annexes 9-11**). La dose de 1mg a montré des améliorations du sommeil dès le premier jour, avec une augmentation du TST, une meilleure SE et une diminution du WASO. Aux jours 29 et 85, aucun de ces paramètres n'a montré de résultats significatifs.

La dose de 3mg au premier jour a permis d'obtenir des résultats corrects, avec des améliorations pour plusieurs paramètres du sommeil tels que le TST, le WASO et la SE. Aux jours 29 et 85, ces données montrent encore des effets significatifs.

La dose de 6mg dès le premier jour a montré des effets bénéfiques, avec une augmentation du TST, une réduction du WASO et une meilleure SE. Concernant la LPS pour les trois doses, elle n'a pas montré de résultats significatifs par rapport au placebo. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.3.2.2. Données de sécurité sur la doxépine à faible dose

Parmi les personnes de moins de 65 ans, le placebo et la doxépine 1mg, 3mg et 6mg n'ont pas permis d'obtenir des différences significatives en termes d'effets indésirables.

Ce sont principalement les maux de tête, avec une incidence plus élevée pour le placebo, qui pourraient interpeller. Ensuite, on observe une faible augmentation des nausées et des somnolences avec les doses de 3 et 6mg, mais ces données ne sont pas significatives.

À l'aide de plusieurs tests tels que le digit symbol substitution test et le symbol copying test, qui sont des tests cognitifs, et le VAS, un test subjectif pour mesurer le niveau de somnolence, les trois études n'ont pas démontré de différences significatives concernant la somnolence résiduelle le lendemain au réveil.

Parmi les personnes âgées de plus de 65 ans, aucune différence significative au niveau des taux d'effets indésirables entre le placebo et la doxépine à 1 et 3mg n'a été rapportée. Comme pour les personnes de moins de 65 ans, ce sont principalement les maux de tête qui reviennent souvent mais toujours du côté du placebo ; et la somnolence qui est égale entre le placebo et la doxépine (pas de différence significative). L'hypertension a aussi été mesurée et a subi une forte augmentation dans les groupes de la doxépine. Cependant l'IC à 95% ne montrait pas de différences statistiquement significatives entre chaque groupe vu l'IC assez large.

Ensuite, la doxépine 6mg n'a pas montré de différences significatives avec le placebo au niveau des taux d'effets indésirables. Quelques effets par ordre décroissant ont été rapportés, tels que la somnolence (± 12 personnes sur 130), les vertiges (± 3 personnes sur 130), la sécheresse buccale (± 3 personnes sur 130) et les infections des voies respiratoires (± 3 personnes sur 130).

Concernant la somnolence résiduelle, les tests réalisés n'ont pas montré de différences entre les groupes. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.3.2.3. Efficacité de la doxépine à dose modérée (25 à 300 mg/jour)

Cette catégorie comprend 2 études (7 et 8) qui ont duré 4 semaines chacune. Tout d'abord, durant la semaine 1, l'étude 7 (50-300mg/jour) a montré une diminution de LPS et pendant la semaine 4, la LPS et la maintenance du sommeil se sont toutes les deux améliorées avec la doxépine.

Ensuite, l'étude 8 (25-50mg/jour) durant le jour 1, a présenté une amélioration du WASO, du TST et de la SE. Toutefois, le jour 28, seule la SE continue à être améliorée de manière significative avec la doxépine. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.3.2.4. Données de sécurité sur la doxépine à dose modérée

Il n'y a pas eu de résultats statistiquement significatifs avec les doses de 25-50mg mais quelques effets indésirables courants ont été recensés par ordre d'importance: bouche sèche, mal de tête, augmentation de l'appétit et des vertiges. (Yeung et al., 2015)

5.2.1.4. Discussion

L'ensemble des études cliniques dans cette revue systématique semble se diriger vers la doxépine à faible dose tout en gardant à l'esprit que ce sont principalement des études à court terme et non à long terme et que la doxépine est comparée à un placebo et non à un médicament de la même classe. (Yeung et al., 2015)

L'effet hypnotique/sédatif recherché tend vers une augmentation de l'efficacité du sommeil, une augmentation du temps de sommeil et assure un maintien du sommeil durant la nuit, tandis que la latence d'endormissement sera moins touchée. (Yeung et al., 2015). En effet, on peut faire un lien avec une revue clinique qui aborde le moment d'action de la doxépine. Si la doxépine est prise au moment du coucher, sa concentration plasmatique atteindra un pic 2-3h après. Cependant, l'effet du médicament ne sera pas maximal à ce moment-là mais seulement 2-3h avant le réveil, lorsque sa concentration sera plus faible. Ce phénomène est en lien avec le taux d'histamine disponible pendant la nuit et il a été établi que l'histamine était élevée au moment du réveil. Grâce à cette information, on peut déduire que la doxépine fera davantage effet au moment des dernières heures de la nuit qu'au début de la nuit car la concentration n'est pas très élevée à ce moment-là et donc ne pourra pas diminuer. De plus, dans la mesure où l'histamine n'est pas très élevée lors de la phase d'endormissement, on peut affirmer que la doxépine n'aura presque pas d'effet sur cette phase. (Krystal et al., 2013)

En ce qui concerne les effets indésirables, ils sont relativement peu présents à un dosage faible et la majorité des études ne montre aucune différence statistiquement significative avec le placebo. On remarque que ce sont principalement les nausées et la somnolence⁶ qui sont associées à de faibles doses de doxépine et la bouche sèche et les maux de tête qui sont liés à des doses modérées.

⁶ Une remarque concernant la revue systématique : il est possible que les auteurs aient commis une erreur car dans la discussion, ils affirment que le mal de tête est un des effets indésirables les plus courants à faible dose alors que dans la partie résultat, ils disent que c'est le placebo qui a une incidence élevée de maux de tête et pas la doxépine.

Les effets résiduels du lendemain matin ont aussi été étudiés et n'ont pas présenté de différence avec le placebo, que ce soit chez les personnes de moins de 65 ans ou de plus de 65 ans. (Yeung et al., 2015). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que même si l'histamine est toujours bloquée au moment du réveil, les systèmes non-histaminergiques vont commencer à refonctionner petit à petit. Ils vont aussi entraîner une augmentation de l'histamine via l'antagonisme des récepteurs muscariniques. Ces systèmes non-histaminergiques vont permettre de contrecarrer les effets de somnolence résiduelle du matin. De plus, la dose pourrait aussi avoir un lien car si on donne une faible dose, on n'observe pas de somnolence diurne mais si on augmente la dose, on peut remarquer un effet qui viendrait du fait que le système non-histaminergique et la libération d'histamine n'arrive pas à surmonter le blocage des récepteurs H1. (Krystal et al., 2013)

Cette revue systématique n'a pas présenté d'études ayant examiné les interactions et des effets secondaires qui sont courants à des doses plus élevées, comme les idées suicidaires, les épisodes maniaques, l'hypotension... C'est pourquoi il est nécessaire de réaliser plus d'études pour examiner si des effets indésirables plus graves sont possibles à de faibles doses.

Enfin, vu le nombre d'études, la durée et le risque d'effets indésirables, cette revue peut conseiller une utilisation à court terme de doxépine (quelques jours) mais si c'est à long terme, des études supplémentaires devraient être envisagées. Le risque d'effets indésirables n'est pas très clair si c'est à plus long terme car la durée la plus longue parmi ces études est seulement de 3 mois. (Yeung et al., 2015)

6. Conclusion

La problématique de ce Mémoire est de savoir si, oui ou non, on pourrait remplacer les BZRA par des antihistaminiques H1 afin de soigner les personnes souffrant d'insomnie.

Les insomnies peuvent être occasionnelles ou chroniques et c'est principalement en fonction de ce paramètre que l'on pourra prendre une décision.

Tout d'abord, lorsque c'est à court terme, les BZRA ne représentent pas un danger en termes de dépendance ou de tolérance. Aucune altération du sommeil n'a été observée pendant la durée d'utilisation, qui est en général de 1 semaine. Ces médicaments permettent d'enclencher plus facilement l'endormissement et de maintenir le sommeil à la suite de la potentialisation du récepteur GABA qui va augmenter l'effet hypnotique/sédatif.

Les personnes souffrant d'insomnie d'endormissement ou du milieu de nuit se tourneront davantage vers ce type de médicament pour une prise à court terme.

En ce qui concerne les antihistaminiques H1 sédatifs tels que la diphenhydramine, ils ont plusieurs effets indésirables en raison de leur forte affinité pour d'autres récepteurs, et pas seulement les récepteurs H1. Cependant, la doxylamine présente une affinité moindre pour certains de ces récepteurs, ce qui suggère qu'elle pourrait être utilisée pour minimiser les risques d'effets secondaires. À court terme, ils n'auraient pas vraiment de plus-value par rapport au BZRA, à part peut-être la doxylamine, dans le cas d'une insomnie du milieu de nuit ou du petit matin vu le rythme circadien de l'histamine.

Afin d'être certain d'avoir le moins d'effets indésirables, il est préférable de trouver une molécule qui est très sélective du récepteur H1 tels que la doxépine ou la quétiapine à des doses assez faibles. La quétiapine n'est pas connue pour être utilisée seulement pour une insomnie occasionnelle, elle est surtout prescrite chez des personnes souffrant de troubles anxieux ou dépressifs et cela montre de bons résultats mais uniquement à court terme. La doxépine (3 ou 6mg), quant à elle, montre de bons résultats en ce qui concerne la qualité du sommeil, le maintien du sommeil et le temps total de sommeil avec des effets secondaires plutôt rares. C'est pourquoi une utilisation à court terme de doxépine est possible par rapport aux BZRA, mais plutôt dans le cas d'une insomnie du milieu et de la fin de la nuit.

Ensuite, pour une utilisation à long terme, lors des insomnies chroniques, on se trouve dans une situation plus délicate car on sait pertinemment que les BZRA ne sont pas un choix apprécié des pharmaciens et des médecins. On peut se concentrer sur la doxépine qui, malgré le peu d'études sur le sujet, montre de bons résultats à court terme. De plus, aucun effet de tolérance ou dépendance n'a été identifié parmi les personnes ayant pris ce médicament. On peut la comparer aux antihistaminiques H1, pour lesquels on peut observer le développement d'une tolérance au fil du temps.

Ainsi, la prise de doxépine à faible doses sur du long terme pourrait être intéressante au vu des bons résultats des analyses. Cependant, il manque malgré tout des données sur la sécurité et l'efficacité à plus long terme. Des études plus approfondies sont encore nécessaires afin de confirmer si la doxépine à faible dose à long terme pourrait être efficace pour lutter contre l'insomnie chronique.

Approche méthodologique

Au début de mes recherches, les informations récoltées n'étaient pas assez rigoureuses et scientifiques. Mon promoteur m'a alors conseillé de trouver des références plus pertinentes, plus scientifiques que celles déjà citées dans la bibliographie.

J'ai principalement effectué mes recherches sur le moteur de recherche google scholar et sur les sites de référence pour les articles scientifiques, tels que Pubmed, afin de trouver des revues, études cliniques ou encore méta-analyses fiables et pertinentes. J'ai utilisé des termes en anglais pour ma recherche, et je n'ai mis aucune restriction de langue, afin d'obtenir un plus large choix d'articles scientifiques. J'ai tenté de me limiter aux années 2000 afin d'avoir moins d'informations obsolètes, même si certains des articles que j'ai cités datent malgré tout des années 80-90.

En ce qui concerne la partie sur les antihistaminiques H1, j'ai éprouvé des difficultés à trouver des articles, revues et études cliniques sur l'insomnie au début de mes recherches car presque tous les résultats concernaient des allergies, du système immunitaire, ...

Afin de résoudre ce problème, je rajoutais soit le mot « insomnia » ou soit le mot « sleep » pour affiner ces recherches, ou je citais directement le nom du médicament avec ces termes : « diphenhydramine insomnia », « doxépin insomnia », « sleep quetiapine ».

Ensuite, j'ai cherché des études fiables pour les deux molécules, doxépine et quétiapine, afin de pouvoir répondre à la question de recherche de ce Mémoire. J'ai choisi une méta-analyse (quétiapine) et une revue systématique (doxépine) qui étaient respectivement datées de 2023 et 2015 pour disposer d'une analyse détaillée de plusieurs études sur un sujet commun et obtenir des données récentes.

De plus, j'ai également utilisé une étude réalisée par l'AFMPS pour la partie « introduction » car elle avait été évoquée lors de mon cours de législation.

En ce qui concerne les données scientifiques de chaque médicament, j'ai principalement cherché leur RCT sur des sites officiels de la sécurité du médicament, tels que l'AFMPS (Belgique) et l'ANSM (France). Pour les informations sur la pharmacocinétique, j'ai surtout eu recours au site drugbank en plus de leur RCT.

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussignée

Nysten Cyrielle

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« Les antihistaminiques H1 sont-ils une bonne alternative aux benzodiazépines et z-drugs (BZRA) dans le traitement de l'insomnie ? ».

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Huy, le 31 / 07 / 2023

Signature de l'Etudiant,



Bibliographie

- AFMPS. (2021a). *Résumé des caractéristiques du médicament—QUETIAPINE*.
- AFMPS. (2021b). *Résumé des caractéristiques du produit—DIPHENHYDRAMINE*.
- AFMPS. (2022). *Résumé des caractéristiques du produit—Midazolam*.
- Almasi, A., & Meza, C. E. (2023). Doxepin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542306/>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of Sleep Disorders, 3rd edn*. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL,.
- Anderson, S. L., & Vande Griend, J. P. (2014). Quetiapine for insomnia : A review of the literature. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(5), 394-402. <https://doi.org/10.2146/ajhp130221>
- ANSM. (2011). *Résumé des Caractéristiques du Produit—DOXEPINE*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201755.htm>
- ANSM. (2015). *Résumé des Caractéristiques du Produit—DOXYLAMINE*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0264654.htm>
- Arrivé, A. (2016). *La place de la Quétiapine par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur : Revue de la littérature accompagnée d'une étude descriptive et comparative*. 146.
- Aubry, J.-M., Berney, P., Besson, M., & Curtis, L. (2016). Antipsychotiques. *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/livres/psychotropes-d-usage-courant/medicaments/antipsychotiques>
- Beaulieu, P. (2006). *Généralités sur les benzodiazépines*. Département d'anesthésiologie et de pharmacologie. Faculté de Médecine; Université de Montréal. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Generalites_sur_les_benzodiazepines.pdf
- Bender, A. M., Garrison, A. T., & Lindsley, C. W. (2018). The Muscarinic Acetylcholine Receptor M5 : Therapeutic Implications and Allosteric Modulation. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00481>
- Berg, K. A., & Clarke, W. P. (2018). Making Sense of Pharmacology : Inverse Agonism and Functional Selectivity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(10), 962-977. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy071>
- Bonneau, I., & Omer, P. (2017). *Règles de prescription des principaux psychotropes chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans*. CH Vauclaire.
- Brott, N. R., & Reddivari, A. K. R. (2023). Doxylamine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551646/>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- CBIP. (2023). *Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques*. CBIP. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=benzodiaz%C3%A9pines&frag=7468>
- Church, M. K., & Church, D. S. (2013). Pharmacology of Antihistamines. *Indian Journal of Dermatology*, 58(3), 219-224. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110832>
- Cloos, J.-M., & Bocquet, V. (2013). *Revue Médicale de Liège—Dangers des benzodiazépines : Risques connus et données récentes*. 68(5-6), 303-310.
- CNPM. (2018). *Benzodiazépines*. Pharmacomédicale.org. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
- Convers, P., & Jauzein, F. (2005). *Structures impliquées dans la genèse du sommeil paradoxal*. Plateforme ACCES. IFE. <http://acces.ens->

- lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/memoire-attention-et-apprentissage/sommeil/DossierScientifSommeil/SommeilParadoxal
- Cutler, N. R., Sramek, J. J., & Narang, P. K. (1994). *Pharmacodynamics and Drug Development : Perspectives in Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons.
- Dessy. (s. d.). *Acétylcholine. Chapitre 3 : La transmission cholinergique*. Université Catholique de Louvain. <https://sites.uclouvain.be/facm2/dessy/acetylcholine.pdf>
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine : An atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(7), 509-522. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00003>
- Dodds, T. J. (2017). Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk : A Review of the Literature. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 19(2), 22746. <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037>
- Drugbank. (2023a). *Diphenhydramine*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01075>
- Drugbank. (2023b). *Doxepin*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01142>
- Drugbank. (2023c). *Doxylamine*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00366>
- Drugbank. (2023d). *Quetiapine*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01224>
- Dubois, S., Bédard, M., & Weaver, B. (2008). The Impact of Benzodiazepines on Safe Driving. *Traffic Injury Prevention*, 9(5), 404-413. <https://doi.org/10.1080/15389580802161943>
- Eglen, R. M. (2005). Muscarinic Receptor Subtype Pharmacology and Physiology. In F. D. King & G. Lawton (Éds.), *Progress in Medicinal Chemistry* (Vol. 43, p. 105-136). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(05\)43004-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(05)43004-0)
- Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal*, 13(2), 214-223.
- Guichard, K., Micoulaud-Franchi, J-A., Altena, E., Bioulac, S. (2019). Gestion de l'insomnie {en ligne}. (s. d.). *La lettre du neurologue*, 1-2. Consulté 14 mai 2023, à l'adresse <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-neurologue/n-1-2-fevrier-2019/gestion-de-linsomnie-copy>
- Gupta, N., Drance, S. M., McAllister, R., Prasad, S., Rootman, J., & Cynader, M. S. (1994). Localization of M3 muscarinic receptor subtype and mRNA in the human eye. *Ophthalmic Research*, 26(4), 207-213. <https://doi.org/10.1159/000267472>
- Hartikainen, S., Lönnroos, E., & Louhivuori, K. (2007). Medication as a risk factor for falls : Critical systematic review. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(10), 1172-1181. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.10.1172>
- Inserm. (2017). *Insomnie : Un trouble neurobiologique et psychologique*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
- Inserm. (2017). *Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
- Interpro. (s. d.). *Alpha 1B adrenoceptor (IPR001115)—InterPro entry—InterPro*. Consulté 10 juillet 2023, à l'adresse <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR001115/>
- Jamet, A., Botturi, K., Diquet, B., & Mollimard, M. (2006). Histamine : Le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(5), 474-479. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.06.002>
- Jensen, N. H., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C., Rothman, R. B., & Roth, B. L. (2008). N-Desalkylquetiapine, a Potent Norepinephrine Reuptake Inhibitor and Partial 5-HT1A Agonist, as a Putative Mediator of Quetiapine's Antidepressant Activity. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 10. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>

- Kechaou, I., Cherif, E., Sana, B. S., Boukhris, I., & Hassine, L. B. (2019). Complications traumatiques et psychosociales des chutes chez le sujet âgé tunisien. *The Pan African Medical Journal*, 32, 92. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.92.16667>
- Kiridis, S., Sawchik, J., Maenhaut, N., Sabbe, M., Wuillaume, F., & Hamdani, J. (2020). Survey on the use of benzodiazepines and Z-drugs to treat insomnia in Belgium. *AFMPS*. https://www.fagg.be/sites/default/files/BZRA_study_report_2020_DEF_21.06.2022_0.pdf
- Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (2010). *Principles and Practice of Sleep Medicine E-Book : Principles and Practice of Sleep Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Krystal, A. D., Richelson, E., & Roth, T. (2013). 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*, 17(4), 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.08.001>
- Landry, Y., & Gies, J.-P. (2014). *Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique cours et fiches thérapeutiques* (3e éd). Dunod.
- Langmead, C. J., Watson, J., & Reavill, C. (2008). Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 232-243. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.009>
- Licata, S. C., & Rowlett, J. K. (2008). Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs : GABAA Receptor Modulation and Beyond. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 90(1), 74-89. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.01.001>
- Lin, C.-Y., Chiang, C.-H., Tseng, M.-C. M., Tam, K.-W., & Loh, E.-W. (2023). Effects of quetiapine on sleep : A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*, 67, 22-36. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.11.008>
- López-Muñoz, F., & Álamo, C. (2013). Active Metabolites as Antidepressant Drugs : The Role of Norquetiapine in the Mechanism of Action of Quetiapine in the Treatment of Mood Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 102. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00102>
- Luppi, P.-H., Clément, O., Valencia Garcia, S., Brischox, F., & Fort, P. (2013). New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder : The potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Medicine*, 14(8), 714-718. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.004>
- Magnin, P. (1996). *Le sommeil du 3e type. Science et Avenir Hors-Série Le Rêve*. CRNL. <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/print.php>
- Malamed, S. F., Nikchevich, D., & Block, J. (1988). Anterograde Amnesia as a Possible Postoperative Complication of Midazolam as an Agent for Intravenous Conscious Sedation. *Anesthesia Progress*, 35(4), 160-162.
- Manconi, M., Ferri, R., Miano, S., Maestri, M., Bottasini, V., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2017). Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(6), 875-881. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.009>
- Maness, D. L., & Khan, M. (2015). Nonpharmacologic Management of Chronic Insomnia. *American Family Physician*, 92(12), 1058-1064.
- Patel, A. K., Reddy, V., Shumway, K. R., & Araujo, J. F. (2023). Physiology, Sleep Stages. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
- Patel, R. H., & Mohiuddin, S. S. (2023). Biochemistry, Histamine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557790/>

- Pernix therapeutics. (2012). *Monographie de produit—SILENOR*. http://www.paladin-labs.com/fr/our_products/PM_Silenor_FR.pdf
- Proctor, G. B. (2006). Muscarinic receptors and salivary secretion. *Journal of Applied Physiology*, *100*(4), 1103-1104. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01546.2005>
- Qarro, A., Asseban, M., Bazine, K., Najoui, M., Samir, J., Ouhbi, Y., Beddouch, A., Lezrek, M., & Alami, M. (2014). Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. *Canadian Urological Association Journal*, *8*(1-2), E36-E43. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1450>
- Raphaël, S., Gregor, J., Frey, J.-G., & Tschopp, J.-M. (2005). Sommeil et valeurs normales : Utilité pour le praticien. *Rev Med Suisse*, *040*, 2607-2616.
- Réseau Morphée. (s. d.). *Pathologies / Syndromes—Le sommeil de l'enfant*. Le sommeil de l'enfant. Consulté 14 mai 2023, à l'adresse <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ado/pathologies-syndromes/>
- Richardson, G. S., Roehrs, T. A., Rosenthal, L., Koshorek, G., & Roth, T. (2002). Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*(5), 511-515. <https://doi.org/10.1097/00004714-200210000-00012>
- Schaefer, T. S., & Zito, P. M. (2023). Antiemetic Histamine H1 Receptor Blockers. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533003/>
- Schwab, R. (2022). *Insomnie et somnolence diurne excessive (SDE)—Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/insomnie-et-somnolence-diurne-excessive-sde>
- Sellal, F. (1995). L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme. *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN : 0767-0974]*, *1995*, Vol. 11, N° 11; p.1519-23, *11*(11), 1519-1523. <https://doi.org/10.4267/10608/2342>
- Singh, A., & Gupta, D. (2019). Can Acetylcholine make you dream? *Sleep Science*, *12*(3), 240-241. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190096>
- SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement. (2005). *Manuel d'aide aux pharmaciens : Anxiété, stress et troubles du sommeil. Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines, Avis d'experts belges*.
- Stahl, S. M. (2008). Selective histamine H1 antagonism : Novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectrums*, *13*(12), 1027-1038. <https://doi.org/10.1017/s1092852900017089>
- Tan, K. R., Rudolph, U., & Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines : GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in neurosciences*, *34*(4), 188-197. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>
- The Medical Letter. (2019). *Médicaments pour traiter l'insomnie chronique*. *41*(02), 9-13.
- Valatx, J.-L. (1998). *Sommeils et insomnies*. CRNL. https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/print.php
- VIDAL. (2021). *Insomnie—Symptômes, causes, traitements et prévention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie.html>
- Weber, J., Siddiqui, M. A. A., Wagstaff, A. J., & McCormack, P. L. (2010). Low-Dose Doxepin. *CNS Drugs*, *24*(8), 713-720. <https://doi.org/10.2165/11200810-000000000-00000>
- Yeung, W.-F., Chung, K.-F., Yung, K.-P., & Ng, T. H.-Y. (2015). Doxepin for insomnia : A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, *19*, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.06.001>

Annexes

	Controls (n = 13)		BZD dependents (n = 20)		Mann-Whitney	Effect size
	mean	S.D.	mean	S.D.	p<	Cohen's d
Time in bed, min	447.8	59.43	490.0	102.69	0.036	-0.502
Sleep period time, min	422.7	59.41	436.3	105.17	NS	-0.159
Total sleep time, min	372.1	42.92	375.2	107.40	NS	-0.037
Sleep latency, min	16.3	13.66	35.2	34.91	NS	-0.709
REM sleep latency, min	60.8	35.90	126.8	75.59	0.003	-1.115
Awakenings/hour	3.2	2.47	1.6	1.14	NS	0.832
Sleep efficiency, %	84.0	10.97	75.3	16.67	NS	0.613
Wakefulness after sleep onset, %	11.1	10.71	15.3	16.45	NS	-0.308
Stage 1 NREM, %	2.6	2.63	9.8	5.70	0.00014	-1.640
Stage 2 NREM, %	48.0	7.87	46.7	13.55	NS	0.111
Slow-wave sleep, %	17.0	8.83	12.3	8.11	NS	0.558
REM, %	21.4	6.79	15.8	8.79	NS	0.711
Periodic leg movement index, n/h	8.2	11.75	4.8	7.86	NS	0.340

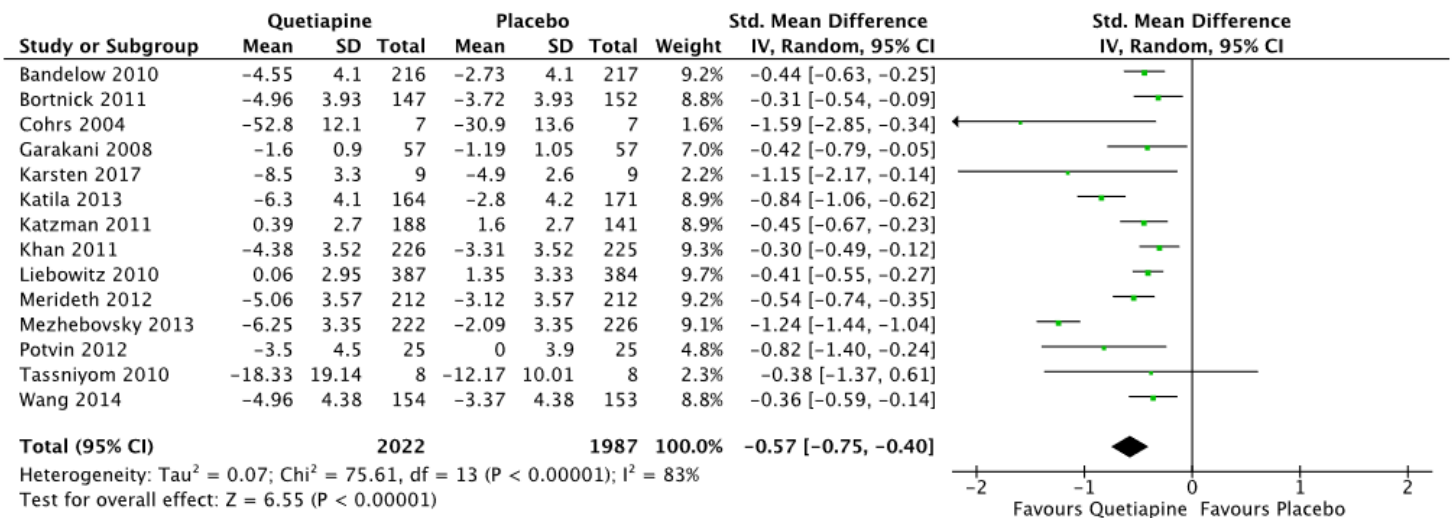
REM: rapid eye movements, NREM: non REM, S.D.: standard deviation.

Annexe 1 : Comparaison des paramètres de la macrostructure du sommeil entre des patients sous BZRA et des patients sains. (Manconi et al., 2017)

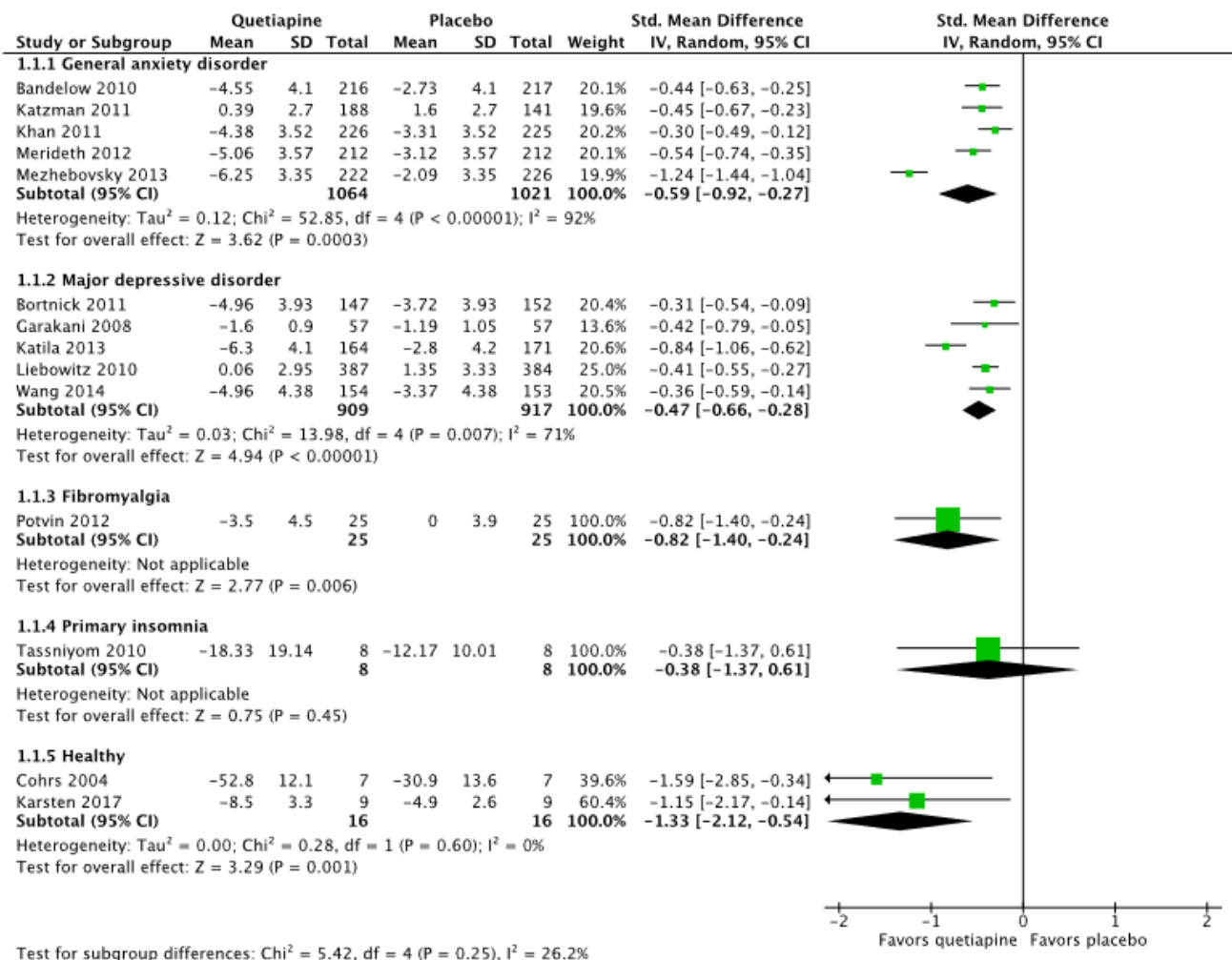
	Controls (n = 13)		BZD dependents (n = 20)		Mann-Whitney test	Effect size
	mean	S.D.	mean	S.D.	p<	Cohen's d
CAP Rate total, %	35.7	9.32	8.9	10.64	0.000014	2.676
in Stage 1, %	14.0	19.14	15.1	14.88	NS	-0.063
in Stage 2, %	27.8	14.28	5.9	7.59	0.000012	1.916
in Slow-wave sleep, %	65.3	17.03	20.3	25.71	0.0004	2.064
Total A1, %	67.7	22.37	34.2	21.09	0.0009	1.539
Total A2, %	17.0	11.58	13.2	9.85	NS	0.359
Total A3, %	15.3	12.03	52.6	23.43	0.000013	-2.004
A1 mean duration, s	7.8	1.49	4.8	1.86	0.000004	1.767
A2 mean duration, s	10.7	2.63	6.5	2.82	0.0003	1.524
A3 mean duration, s	13.0	2.75	10.9	2.27	0.023	0.817
A1 index, number/h	32.0	11.35	4.4	5.70	0.000008	3.074
A2 index, number/h	8.0	7.97	2.4	3.93	0.0012	0.884
A3 index, number/h	6.6	8.47	4.6	4.80	NS	0.299
B mean duration, s	23.9	2.05	29.6	3.64	0.00003	-1.942
Cycle mean duration, s	32.7	2.51	37.7	3.45	0.0003	-1.625
Sequence mean duration, s	208.1	44.44	128.8	49.28	0.00026	1.690
Number of sequences	30.1	9.33	10.9	8.78	0.00004	2.122

S.D.: standard deviation.

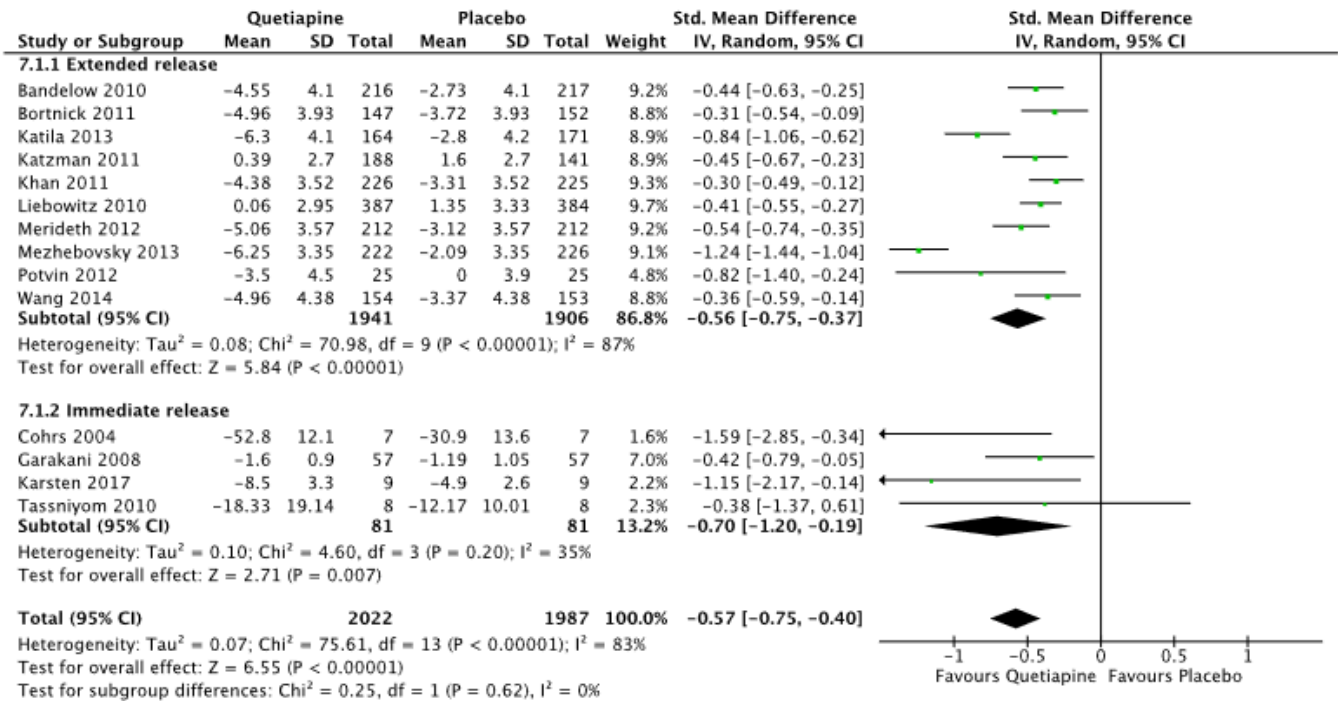
Annexe 2 : Comparaison des paramètres CAP de la microstructure du sommeil entre des patients sous BZRA et des patients sains. (Manconi et al., 2017)



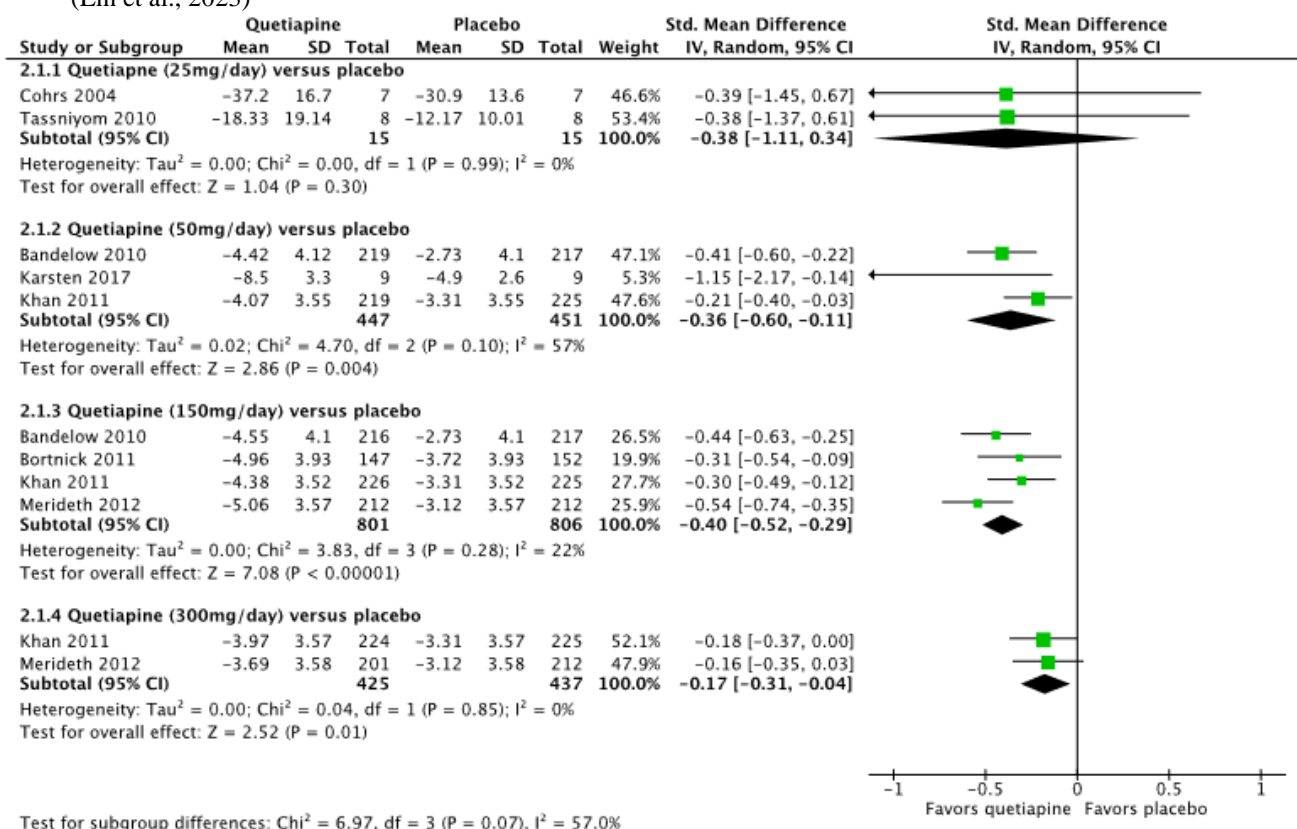
Annexe 3 : Forest plot de la comparaison entre les groupes sous quetiapine et sous placebo en ce qui concerne la qualité du sommeil. (Lin et al., 2023)



Annexe 4 : Forest plot de la comparaison entre les groupes sous quetiapine et sous placebo en ce qui concerne la qualité du sommeil dans différents sous-groupes de statut de santé. (Lin et al., 2023)

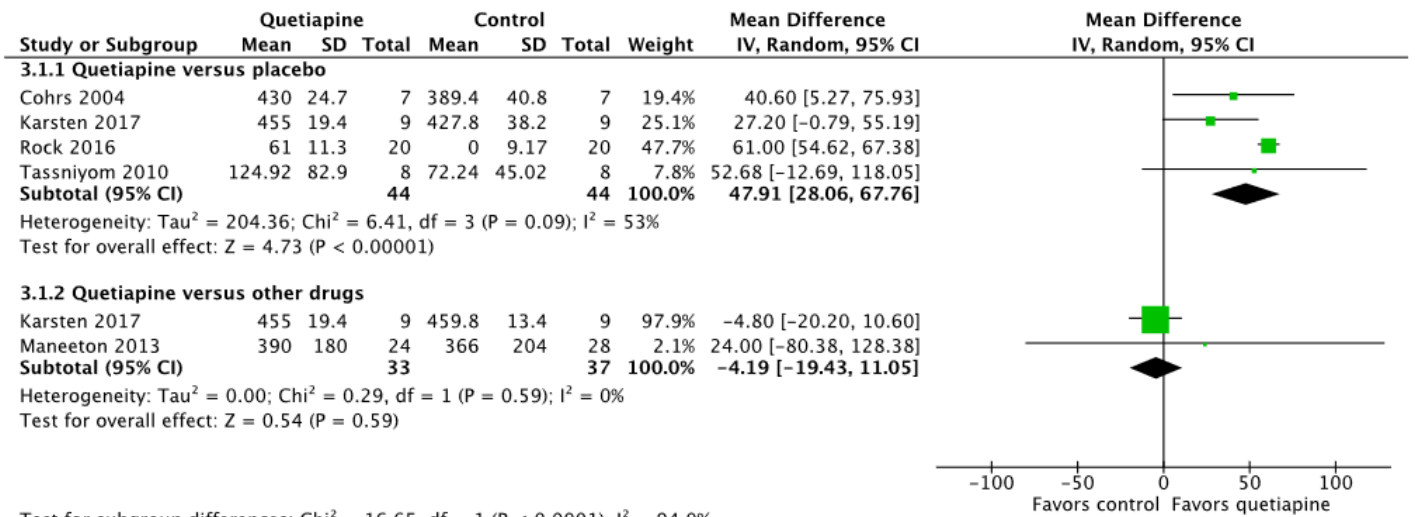


Annexe 5 : Forest plot de la comparaison entre les groupes sous quetiapine et sous placebo en ce qui concerne la qualité du sommeil dans différents sous-groupes de galéniques différentes (Lin et al., 2023)



Test for subgroup differences: Chi² = 6.97, df = 3 (P = 0.07), I² = 57.0%

Annexe 6 : Forest plot de la comparaison entre les groupes sous quetiapine et sous placebo en ce qui concerne la qualité du sommeil dans différents sous-groupes de dosage différents (Lin et al., 2023)



Test for subgroup differences: Chi² = 16.65, df = 1 (P < 0.0001), I² = 94.0%

Annexe 7 : Forest plot de la comparaison entre les groupes sous quetiapine et sous placebo, ainsi que d'autres groupes de médicaments, en ce qui concerne la durée totale du sommeil. (Lin et al., 2023)

No.	1st Author (year)	Mean age, y (range)/% female	Diagnostic system	Design	Lead-in period	Follow-up	Sample size (Treatment/Control)	Doxepin treatment	Major sleep outcome measures	Assessment time-points	Results reported	Risks of bias ^a
<i>Low-dose (<10 mg/d)</i>												
1	Krystal (2010) [16]	71.4 (64–93)/65%	DSM-IV-TR, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (1 mg; 3 mg; PBO)	1 wk of single-blind PBO	Nil	240 (77/82/81)	Dose: 1 mg/3 mg Duration: 12 wk	ISI, PSG, SSA-IVRS	PSG: N1, N29 and N85 SSA-IVRS: W1, W4 and W12 ISI: W2, W4 and W12	DXP significantly >PBO in most objective and subjective measures, with greater improvement at higher dose.	U,U,A,A,A
2	Krystal (2011) [17]	44.5 (18–64)/73%	DSM-IV-TR, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (3 mg; 6 mg; PBO)	2 wk of single-blind PBO	2 d	229 (77/76/76)	Dose: 3 mg/6 mg Duration: 5 wk	MQ, PSG	PSG: N1, N15, N29 and N36–37 MQ: N1, N15 and N29	DXP significantly >PBO throughout the trial.	U,U,A,A,A
3	Lankford (2012) [18]	72.4 (64–91)/65%	DSM-IV-TR, primary insomnia for at least 3 m	Double-blind, 2-parallel arms (6 mg; PBO)	1 wk of single-blind PBO	Nil	254 (130/124)	Dose: 6 mg Duration: 4 wk	ISI, SSA-IVRS	W1 to W4	DXP significantly >PBO at W1, improvement on subjective sleep sustained throughout the trial.	A,A,A,A,U
4	Roth (2007) [19]	42.4 (NR)/70%	DSM-IV, primary insomnia for at least 3 m	Double-blind, 4-period cross-over (1 mg; 3 mg; 6 mg; PBO)	Nil	Nil	67 (66/66/67/66)	Dose: 1 mg/3 mg/6 mg Duration: 2 d	MQ, PSG	Average of N1 and N2	DXP in all doses significantly >PBO in sleep maintenance and duration; significant improvement in WTDS in DXP 3 mg and 6 mg.	A,U,A,A,U
5	Roth (2010) [20]	35.9 (NR)/55%	Induced transient insomnia by first night effect and 3 h phase advance	Double-blind, 2-parallel arms (6 mg; PBO)	Nil	Nil	565 (283/282)	Dose: 6 mg Duration: 1 d	MQ, PSG	N1	DXP significantly >PBO.	A,U,A,A,A
6	Scharf (2008) [21]	71.0 (NR)/61%	DSM-IV, primary insomnia for at least 3 m	Double-blind, 4-period cross-over (1 mg; 3 mg; 6 mg; PBO)	2 d of single-blind PBO	Nil	76 (74/74/74/73)	Dose: 1 mg/3 mg/6 mg Duration: 2 d	MQ, PSG	Average of N1 and N2	DXP in all doses significantly >PBO in sleep maintenance and duration.	A,U,U,A,U
<i>Moderate-dose (25–300 mg/d)</i>												
7	Goldberg (1974) [22]	36.0 (19–60)/NR	NR, sleep disturbance in outpatients with mixed anxiety depression	Double-blind, 2-parallel arms (50–300 mg; PBO)	Nil	Nil	42 (21/21)	Dose: 50–300 mg Duration: 4 wk	FGSES	W1 and W4	DXP significantly >PBO in FGSES at W4.	U,U,U,A,U
8	Hajak (2001) [23]	47.5 (NR)/80%	DSM-IV/ICSD, primary/psychophysiological insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (25/50 mg; PBO)	Nil	2 wk	40 (20/20)	Dose: 25/50 mg Duration: 4 wk	PSG	N1, N28–31 and N42	DXP significantly >PBO in SE; rebound insomnia significantly more frequent in DXP.	U,U,U,A,U

Combined therapy											
9	NCT#00755495 [15]	46.6 (NR)/61.1%	DSM-IV primary insomnia for at least 3 m	Double-blind, 4- parallel arms (ramelteon 8 mg + DXP 3 mg; ramelteon 8 mg + PBO; PBO + DXP 3 mg; PBO + PBO)	1 wk of single-blind PBO	470 (115/117/ 117/121)	Dose: 3 mg Duration: 35d	PSG; SSA-IVRS	N1-2, N15-16, N29 -30 and N 36-37	Ramelteon + DXP significantly >ramelteon + PBO in objective and subjective variables throughout the trial.	U,U,U,AAA

DSM-IV, diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition; DSM-IV-TR, diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision; DXP, doxepin; FGSES, Finnerty-Goldberg sleep evaluation scale; ICSD, international classification of sleep disorder; ISI, insomnia severity index; MQ, morning questionnaire; N, night; NR, not reported; PBO, placebo; PSG, polysomnography; SE, sleep efficiency; SSA-IVRS, subjective sleep assessment by interactive voice response system; W, week; WTDS, wake time during sleep.

^a Risk of bias (random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants, personnel, and outcome assessors; complete collection and reporting of outcome data; selective outcome reporting; and adequate attention to other sources of bias). A, adequate; I, inadequate; U, unclear.

Annexe 8 : RCTs sur la doxépine pour l'insomnie. (Yeung et al., 2015)

	Dose	Adults <65 y				Adults ≥65 y			
		Study	d	Mean difference	p	Study	d	Mean difference	p
sLSO	1 mg					Study 6	-0.09	-3.1 (-14.0, 7.8)	0.58
	3 mg					Study 6	-0.07	-2.8 (-15.0, 9.4)	0.65
	6 mg	Study 5	-0.30	-15.9 (-24.5, -7.3)	0.0003	Study 6	-0.38	-11.7 (-21.6, -1.9)	0.02
sTST	1 mg					Study 6	0.24	16.6 (-5.3, 38.5)	0.14
	3 mg					Study 6	0.35	24.2 (2.1, 46.3)	0.03
	6 mg	Study 5	0.51	33.1 (22.4, 43.8)	<0.0001	Study 6	0.45	30.8 (8.7, 52.9)	0.006
sWASO	1 mg					Study 6	-0.26	-15.2 (-34.1, 3.7)	0.12
	3 mg					Study 6	-0.34	-20.0 (-39.1, -0.9)	0.04
	6 mg	Study 5	-0.22	-10.6 (-18.4, -2.8)	0.008	Study 6	-0.32	-19.1 (-38.3, 0.1)	0.05
sSQ	1 mg					Study 6	0.21	0.20 (-0.11, 0.51)	0.21
	3 mg					Study 6	0.41	0.40 (0.09, 0.71)	0.01
	6 mg	Study 5	0.34	0.4 (0.2, 0.6)	<0.0001	Study 6	0.42	0.40 (0.09, 0.71)	0.01
PSG LPS	1 mg					Study 1	-0.03	-0.8 (-10.0, 8.4)	0.86
	1 mg	Study 4	-0.15	-3.4 (-10.9, 4.1)	0.37	Study 6	0.06	1.2 (-5.3, 7.7)	0.72
	3 mg	Study 2	-0.43	-18.1 (-31.7, -4.5)	0.009	Study 1	-0.43	-11.0 (-18.8, -3.2)	0.006
	3 mg	Study 4	-0.13	-2.9 (-10.2, 4.4)	0.44	Study 6	-0.20	-3.6 (-9.5, 2.3)	0.23
	6 mg	Study 2	-0.41	-17.7 (-31.5, -3.9)	0.01	Study 6	-0.26	-4.4 (-9.9, 1.1)	0.11
	6 mg	Study 4	-0.27	-5.7 (-12.8, 1.4)	0.11				
PSG TST	1 mg					Study 1	0.36	19.4 (2.6, 36.2)	0.02
	1 mg	Study 4	0.42	17.9 (3.3, 32.5)	0.02	Study 6	0.41	16.7 (3.5, 29.9)	0.01
	3 mg	Study 2	0.70	41.4 (22.4, 60.4)	<0.0001	Study 1	0.87	43.2 (28.0, 58.4)	<0.0001
	3 mg	Study 4	0.61	25.8 (11.4, 40.2)	0.0005	Study 6	0.70	29.9 (16.2, 43.7)	<0.0001
	6 mg	Study 2	0.81	48.6 (28.1, 65.1)	<0.0001	Study 6	0.97	37.7 (25.2, 50.2)	<0.0001
	6 mg	Study 4	0.69	28.8 (14.7, 42.9)	<0.0001				
PSG WASO	6 mg	Study 5	0.90	51.1 (41.8, 60.5)	<0.0001				
	1 mg	Study 4	-0.37	-14.4 (-27.6, -1.2)	0.03	Study 1	-0.37	-17.1 (-31.6, -2.6)	0.02
	3 mg	Study 2	-0.61	-25.4 (-34.9, -9.5)	0.0002	Study 1	-0.61	-34.4 (-47.4, -21.5)	<0.0001
	3 mg	Study 4	-0.59	-22.2 (-34.9, -9.5)	0.0006				
	6 mg	Study 2	-0.76	-30.5 (-43.4, -17.6)	<0.0001				
	6 mg	Study 4	-0.62	-23.0 (-35.6, -10.4)	0.0003				
PSG WTDS	1 mg	Study 4	-0.25	-8.7 (-20.6, 3.2)	0.15	Study 6	-0.45	-16.2 (-27.7, -4.7)	0.006
	3 mg	Study 4	-0.53	-17.5 (-28.7, -6.3)	0.002	Study 6	-0.59	-21.0 (-32.4, -9.6)	0.0003
	6 mg	Study 4	-0.46	-15.7 (-27.2, -4.2)	0.007	Study 6	-0.78	-17.5 (-37.2, -15.4)	<0.0001
PSG NAASO	1 mg	Study 4	0.22	0.9 (-0.5, 2.3)	0.21	Study 1	0.18	1.1 (-0.8, 3.0)	0.25
	1 mg					Study 6	0.04	0.2 (-1.3, 1.7)	0.80
	3 mg	Study 4	0.05	0.2 (-1.2, 1.6)	0.77	Study 1	0.14	0.8 (-1.0, 2.6)	0.38
	3 mg					Study 6	0.12	0.6 (-1.0, 2.2)	0.46
	6 mg	Study 4	0.07	0.3 (-1.1, 1.7)	0.66	Study 6	0.13	0.6 (-0.9, 2.1)	0.43
PSG SE (last qrt)	1 mg					Study 1	0.47	10.4 (3.6, 7.2)	0.0003
	3 mg	Study 2	0.48	8.4 (2.8, 14.0)	0.003	Study 1	0.69	14.5 (8.1, 20.9)	<0.0001
	6 mg	Study 2	0.62	9.9 (4.8, 15.1)	0.0002				
	6 mg	Study 5	0.57	10.4 (7.4, 13.4)	<0.0001				
PSG SE	1 mg	Study 4	0.41	3.7 (0.7, 6.7)	0.02	Study 6	0.41	3.5 (0.7, 6.3)	0.01
	3 mg	Study 4	0.60	5.3 (2.3, 8.3)	0.0006	Study 6	0.71	6.3 (3.4, 9.2)	<0.0001
	6 mg	Study 4	0.69	6.0 (3.1, 8.9)	<0.0001	Study 6	0.98	7.9 (5.3, 10.5)	<0.0001
	6 mg	Study 5	0.90	10.7 (8.8, 12.7)	<0.0001				

d: between-group difference in means divided by the pooled standard deviation.

sLSO: subjective latency to sleep onset; sTST: subjective total sleep time; sWASO, subjective wake-time after sleep onset; sSQ, subjective sleep quality; PSG LPS: the time from lights out to the beginning of 10 continuous minutes of sleep during in-laboratory polysomnography; PSG TST: the total sleep time during in-laboratory polysomnography; PSG WASO: the time spent awake after onset of persistent sleep during in-laboratory polysomnography; PSG WTDS: the time spent awake from the onset of persistent sleep until the last epoch of sleep during in-laboratory polysomnography; PSG NAASO: number of awakenings after sleep onset during in-laboratory polysomnography; last qrt: PSG SE (last qrt): sleep efficiency in the last quarter of the night during in-laboratory polysomnography; PSG SE: sleep efficiency during in-laboratory polysomnography.

Annexe 9 : Effets d'une ou deux nuits de doxépine à faible dose par rapport à un placebo sur le sommeil (Yeung et al., 2015)

		Night 15				Night 29			
		Study	d	Mean difference	p	Study	d	Mean difference	p
sTST	3 mg					Study 2	0.33	11.9 (0.2, 23.6) ^a	0.048
	6 mg					Study 2	0.47	17.3 (5.6, 29.0) ^a	0.004
sWASO	3 mg					Study 2	-0.38	-10.2 (-18.8, -1.6) ^a	0.02
	6 mg					Study 2	-0.53	-14.2 (-22.8, -5.6) ^a	0.001
PSG LPS	3 mg	Study 2	0.10	4.0 (-8.7, 16.7)	0.54	Study 2	-0.11	-3.5 (-13.5, 6.5)	0.49
	6 mg	Study 2	-0.06	-2.3 (-14.5, 9.9)	0.71	Study 2	-0.25	-7.4 (-16.8, 2.0)	0.12
PSG TST	3 mg	Study 2	0.23	12.9 (-5.5, 31.3)	0.17	Study 2	0.32	16.5 (-0.01, 33.0)	0.05
	6 mg	Study 2	0.39	22.2 (3.7, 40.7)	0.02	Study 2	0.60	28.0 (12.9, 43.1)	0.0003
PSG WASO	3 mg	Study 2	-0.37	-15.8 (-29.4, -2.2)	0.02	Study 2	-0.32	-13.3 (-26.6, -0.03)	0.049
	6 mg	Study 2	-0.44	-18.8 (-32.5, -5.1)	0.007	Study 2	-0.52	-19.8 (-32.2, -7.5)	0.002
PSG SE (last qrt)	3 mg	Study 2	0.32	5.4 (0.1, 10.8)	0.048	Study 2	0.28	4.4 (-0.6, 9.4)	0.08
	6 mg	Study 2	0.38	6.2 (1.0, 11.4)	0.02	Study 2	0.46	7.1 (2.1, 12.1)	0.005

d: between-group difference in means divided by the pooled standard deviation.

sTST: subjective total sleep time; sWASO, subjective wake-time after sleep onset; PSG LPS: the time from lights out to the beginning of 10 continuous minutes of sleep during in-laboratory polysomnography; PSG TST: the total sleep time during in-laboratory polysomnography; PSG WASO: the time spent awake after onset of persistent sleep during in-laboratory polysomnography; PSG SE (last qrt): sleep efficiency in the last quarter of the night during in-laboratory polysomnography.

^a Average of nights 1, 15 and 29.

Annexe 10 : Effets à court terme de la doxépine à faible dose par rapport à un placebo sur le sommeil chez les adultes de moins de 65 ans. (Yeung et al., 2015)

		Night 7or 14 ^a				Night 29				Night 85			
		Study	d	Mean difference	p	Study	d	Mean difference	p	Study	d	Mean difference	p
ISI score	1 mg	Study 1	0.25	-1.1 (-2.4, 0.2)	0.11	Study 1	-0.36	-1.5 (-2.8, -0.2)	0.02	Study 1	-0.43	-2.1 (3.6, -0.6)	0.007
	3 mg	Study 1	-0.34	-1.5 (-2.9, -0.2)	0.03	Study 1	-0.42	-1.9 (-3.3, -0.5)	0.007	Study 1	-0.50	-2.4 (-3.9, -0.9)	0.001
	6 mg	Study 3	-0.38	-1.8 (-3.0, -0.6)	0.003	Study 3	-0.26	-1.5 (-2.9, -0.1)	0.04				
sLSO	1 mg	Study 1	-0.13	-5.5 (-20.0, 9.0)	0.46	Study 1	-0.33	-11.3 (-23.1, 0.5)	0.06	Study 1	-0.56	-18.0 (-29.3, -6.7)	0.002
	3 mg	Study 1	-0.51	-19.7 (-33.3, -6.1)	0.004	Study 1	-0.18	-7.9 (-22.8, 7.0)	0.30	Study 1	-0.44	-15.6 (-27.9, -3.4)	0.01
sTST	1 mg	Study 1	0.05	3.5 (-23.4, 30.4)	0.80	Study 1	0.43	31.3 (5.8, 56.8)	0.02	Study 1	0.65	45.5 (21.1, 69.9)	0.0003
	3 mg	Study 1	0.62	40.6 (18.1, 63.1)	0.0004	Study 1	0.60	45.0 (19.0, 71.0)	0.0007	Study 1	0.88	63.4 (38.3, 88.5)	<0.0001
	6 mg	Study 3	0.31	18.5 (4.1, 32.9)	0.01	Study 3	0.15	9.7 (-6.4, 25.8)	0.24				
sWASO	6 mg	Study 3	-0.37	-18.3 (-30.5, -6.1)	0.003	Study 3	-0.25	-12.4 (-24.9, 0.1)	0.05				
sSQ	1 mg	Study 1	0.17	0.2 (-0.2, 0.6)	0.33	Study 1	0.36	0.4 (0.01, 0.8)	0.04	Study 1	0.63	0.6 (0.3, 0.9)	0.0004
	3 mg	Study 1	0.56	0.6 (0.2, 1.0)	0.001	Study 1	0.56	0.6 (0.2, 1.0)	0.001	Study 1	0.73	0.7 (0.4, 1.0)	<0.0001
	6 mg	Study 3	0.50	0.5 (0.3, 0.8)	0.001	Study 3	0.19	0.2 (-0.1, 0.5)	0.13				
PSG LPS	1 mg					Study 1	0.21	10.1 (-4.6, 24.8)	0.18	Study 1	-0.20	-5.9 (-15.2, 3.4)	0.21
	3 mg					Study 1	0.01	0.5 (-12.2, 13.2)	0.94	Study 1	0.08	2.6 (-7.5, 12.7)	0.61
PSG TST	1 mg					Study 1	-0.01	-0.6 (-18.4, 17.2)	0.95	Study 1	0.32	16.8 (0.4, 33.2)	0.04
	3 mg					Study 1	0.33	18.9 (1.5, 36.3)	0.03	Study 1	0.59	30.0 (14.5, 45.5)	0.0002
PSG WASO	1 mg					Study 1	-0.16	-8.2 (-23.6, 7.2)	0.30	Study 1	-0.25	-12.2 (-27.0, 2.6)	0.11
	3 mg					Study 1	-0.42	-20.3 (-34.9, -5.7)	0.007	Study 1	-0.75	-33.5 (-47.2, 19.8)	<0.0001
PSG NAASO	1 mg					Study 1	0.42	2.3 (0.6, 4.0)	0.008	Study 1	0.50	3.0 (1.1, 4.9)	0.002
	3 mg					Study 1	0.14	0.7 (-0.9, 2.3)	0.38	Study 1	0.18	1.0 (-0.7, 2.7)	0.24
PSG SE (last qrt)	1 mg					Study 1	0.15	3.5 (-3.9, 10.9)	0.35	Study 1	0.18	4.4 (-3.2, 12.0)	0.26
	3 mg					Study 1	0.50	11.0 (4.3, 17.8)	0.001	Study 1	0.50	11.1 (4.3, 17.9)	0.001

d: between-group difference in means divided by the pooled standard deviation.

ISI, insomnia severity index; sLSO: subjective latency to sleep onset; sTST: subjective total sleep time; sWASO: subjective wake time after sleep onset; sSQ: subjective sleep quality; PSG LPS: the time from lights out to the beginning of 10 continuous minutes of sleep during in-laboratory polysomnography; PSG TST: the total sleep time during in-laboratory polysomnography; PSG WASO: the time spent awake after onset of persistent sleep; PSG NAASO: number of awakenings after sleep onset during in-laboratory polysomnography; PSG SE (last qrt): sleep efficiency in the last quarter of the night during in-laboratory polysomnography.

^a Night 7 for all variables except ISI, which was assessed on night 14.

Annexe 11 : Effets à court terme de la doxépine à faible dose par rapport à un placebo sur le sommeil chez les adultes de plus de 65 ans. (Yeung et al., 2015)

L'insomnie est un trouble du sommeil très courant parmi la population mondiale. Il existe deux types d'insomnies : l'insomnie occasionnelle et l'insomnie chronique. Plus elle dure dans le temps, plus des effets indésirables vont apparaître tels que la somnolence, l'irritabilité, une vigilance diminuée, ...

Les médicaments indiqués en première intention sont les benzodiazépines et z-drugs (BZRA) qui seront prescrits à court terme en raison du risque de dépendance et de tolérance à plus long terme. Un effet supplémentaire est que les benzodiazépines touchent au sommeil profond ainsi qu'au sommeil paradoxal, ce qui va perturber la récupération physique et psychologique.

C'est pourquoi rentre en jeu les antihistaminiques qui vont agir sur les récepteurs H1 de l'histamine, un neurotransmetteur actif pendant l'éveil. Les principaux antihistaminiques H1 utilisés dans l'insomnie sont la diphenhydramine et la doxylamine. Cependant, des effets indésirables liés à l'affinité de ces molécules pour d'autres récepteurs vont se manifester aux dosages vendus en pharmacie. La solution est de prendre des composés très sélectifs des récepteurs H1 afin d'éviter le plus d'effets indésirables possibles. Les deux médicaments sélectionnés pour ce Mémoire sont la quétiapine, un antipsychotique, et la doxépine, un antidépresseur. Si ces molécules sont prises à faible dose elles seront très sélectives des récepteurs H1 et agiront surtout sur les insomnies du milieu et de fin de nuit. Ces médicaments ont montré des effets concluants à court terme mais des résultats à long terme seraient plus intéressants à connaître pour les insomnies chroniques puisque les BZRA ne sont pas recommandés.

Insomnia is a very common sleep disorder among the global population. There are two types of insomnia: occasional insomnia and chronic insomnia. The longer it persists, the more undesirable effects will appear, such as drowsiness, irritability, and decreased alertness.

The first-line medications recommended are benzodiazepines and Z-drugs (BZRA), which are prescribed for short-term use due to the risk of dependence and tolerance over the long term. An additional effect is that benzodiazepines affect both slow wave sleep and REM sleep, which can disrupt physical and psychological recovery.

This is why antihistamines come into play, as they act on the H1 receptors of histamine, a neurotransmitter active during wakefulness. The main H1 antihistamines used in insomnia are diphenhydramine and doxylamine. However, undesirable effects related to the affinity of these molecules for other receptors may occur at pharmacy dosages. The solution is to use compounds highly selective for H1 receptors to avoid as many undesirable effects as possible. The two medications selected for this study are quetiapine, an antipsychotic, and doxepin, an antidepressant. If these molecules are taken at low doses, they will be highly selective for H1 receptors and mainly act on mid and late-night insomnia. These medications have shown promising short-term effects, but long-term results would be more interesting to know for chronic insomnia, as BZRA is not recommended.