Medscape
EDUCATION GLOBAL

Pourquoi l'organisation du sommeil compte dans le sommeil de qualité ?

Soutenue par un financement éducatif indépendant d'Idorsia

Cette activité est destinée à un public américain et européen composé de médecins généralistes, de psychiatres, de neurologues et de membres du personnel infirmier.

Cette activité doit permettre aux participants de mieux comprendre les conséquences des perturbations de l'organisation du sommeil dans l'insomnie et ses traitements actuels et émergents.

À la fin de cette activité, les participants :

- Auront acquis de meilleures connaissances sur :
- Les conséquences physiologiques d'une organisation du sommeil perturbée
- L'impact des traitements à base d'acide gamma-aminobutyrique (GABA)ergique sur l'organisation du sommeil
- L'impact des antagonistes doubles des récepteurs de l'orexine (DORA) sur l'organisation du sommeil

Faculté et déclarations

Étant une organisation accréditée par le Conseil d'accréditation pour la formation médicale continue (ACCME), Medscape, LLC exige que toute personne exerçant ou pouvant exercer un contrôle sur le contenu d'une activité éducative divulgue toutes ses relations financières pertinentes associées à un intérêt commercial. L'ACCME définit les « relations financières pertinentes » comme des relations financières de tout montant survenues au cours des 12 derniers mois, y compris les relations financières d'un(e) conjoint(e) ou partenaire de vie pouvant donner lieu à un conflit d'intérêts.

Medscape, LLC encourage les auteurs à identifier les produits expérimentaux ou les utilisations hors indication des produits réglementés par la Food and Drug Administration des États-Unis dès la première mention et, le cas échéant, dans le contenu.

Dr Geert Mayer, MD

Professeur adjoint

Service de neurologie

Philipps-Universität Marburg

Marbourg, Allemagne

Déclarations : le Dr Geert Mayer a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Janssen Pharma Germany ; Jazz Pharma Oxford UK ; NLS Pharma Switzerland
- Conférencier ou membre du bureau des conférenciers pour : Idorsia UK ; Jazz Pharma UK

Dr Göran Hajak, MD, PhD, MBA

Professeur de psychiatrie

Université de Ratisbonne

Directeur

Département de psychiatrie

Médecine psychosomatique et psychothérapie

Social Foundation

Bamberg, Allemagne

Déclarations : le Dr Göran Hajak, Ph.D, MBA, a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Heel ; Idorsia ; Janssen-Cilag ; Jazz Pharmaceuticals ; Recordati S.p.A. ; Rovi ; Sanofi ; SERVIER

- Conférencier ou membre du bureau des conférenciers pour : Bristol-Myers Squibb Company ; Gedeon Richter ; H. Lundbeck A/S ; Heel ; Hexal ; Idorsia ; Janssen-Cilag ; Jazz Pharmaceuticals, Inc. ; Medau ; Medfora ; Medici ; Neuraxpharm ; Pfizer Inc. ; Recordati S.p.A. ; Repha ; Rovi ; Sanofi ; Schwabe Pharmaceuticals ; SERVIER ; Zeller
- Chercheur sous contrat avec : CGC-Consulting

Dr Thomas Scammell, MD

Professeur de neurologieHarvard Medical School

Boston, Massachusetts, États-Unis

Déclarations : le Dr Thomas Scammell signale les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Avadel ; Idorsia ; Harmony Biosciences ; Jazz Pharmaceuticals ; Merck & Co., Inc. ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.
- Recherches financées par : Harmony Biosciences ; Jazz Pharmaceuticals ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Medscape EDUCATION GLOBAL

Pourquoi l'organisation du sommeil compte dans le sommeil de qualité ?

Organisation normale du sommeil et impact des troubles du sommeil

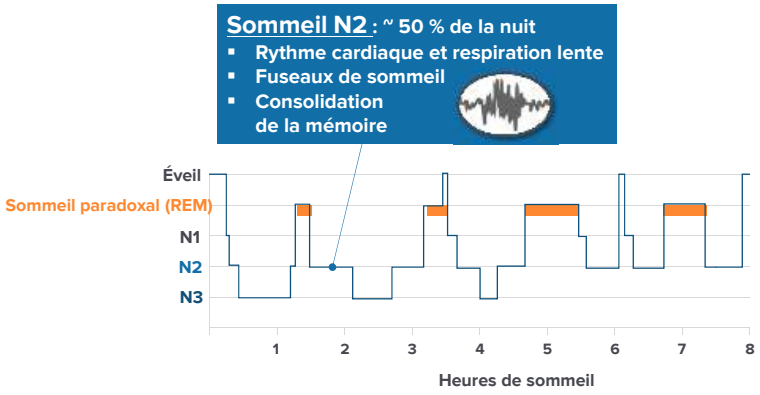
EXPERT

Dr Geert Mayer
Professeur adjoint
Service de neurologie
Université Philipps de Marbourg
(Philipps-Universität Marburg)
Marburg, Allemagne

Bonjour ! Je suis Geert Mayer, professeur associé au Département de neurologie de l'Université Phillips, à Marburg, en Allemagne. Bienvenue dans cette activité, « Pourquoi l'organisation du sommeil compte dans le sommeil de qualité ». Passons directement à la première intervention, « Organisation normale du sommeil et impact des troubles du sommeil ».

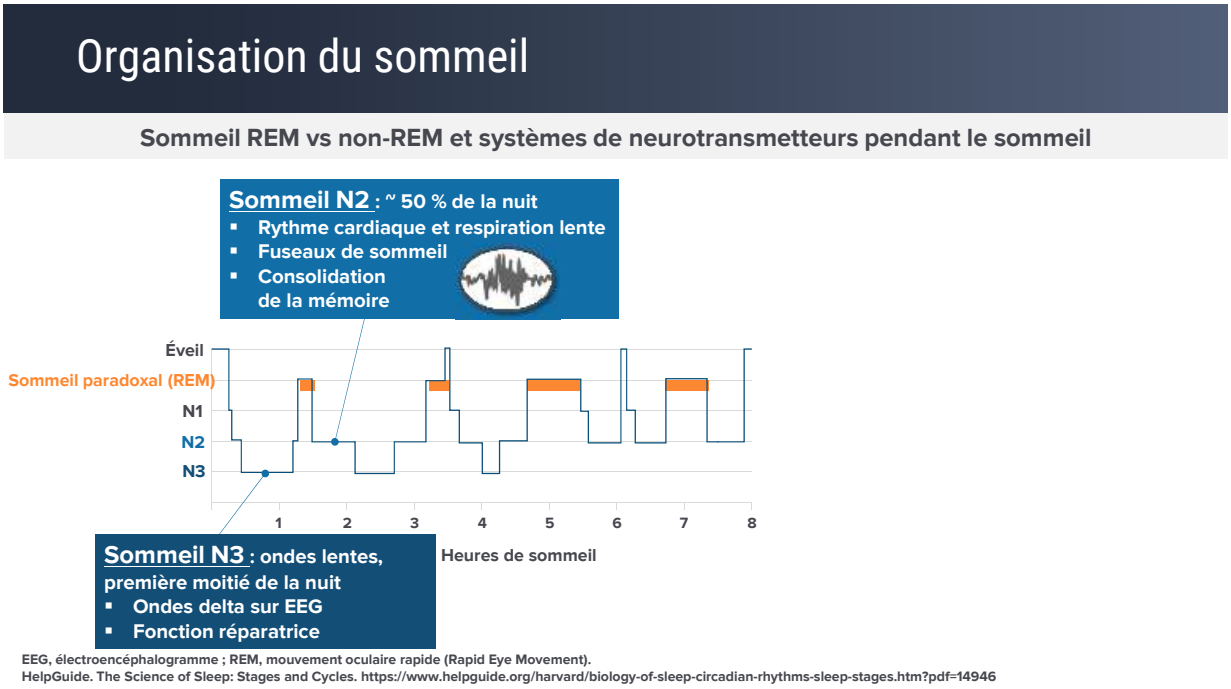
Organisation du sommeil

Sommeil REM vs non-REM et systèmes de neurotransmetteurs pendant le sommeil



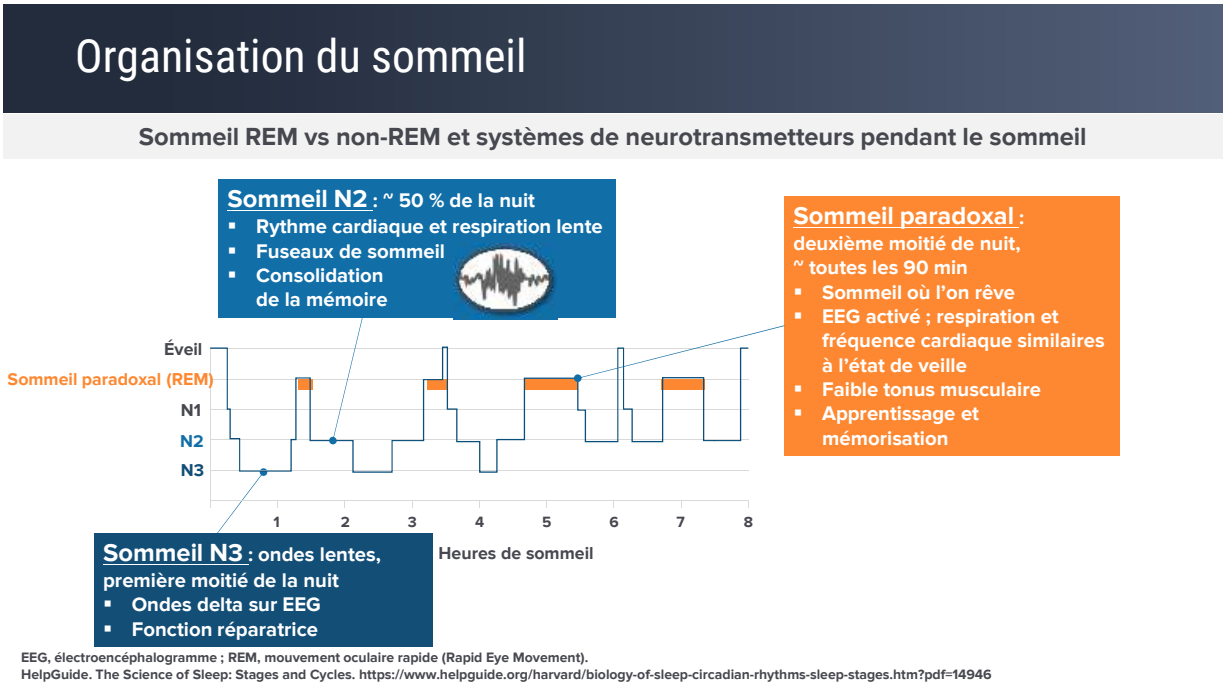
REM, mouvements oculaires rapides (Rapid Eye Movement).
HelpGuide. The Science of Sleep: Stages and Cycles. https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946

Que devez-vous savoir sur la structure du sommeil ? Il y a deux types de sommeil : le non paradoxal et le paradoxal. Comme vous pouvez le voir ici, le sommeil non paradoxal 2 couvre 50 % de la nuit. Le rythme cardiaque et la respiration sont lents. Il existe des fuseaux de sommeil, qui jouent un rôle dans la consolidation de la mémoire.



EEG, électroencéphalogramme ; REM, mouvement oculaire rapide (Rapid Eye Movement).
HelpGuide. The Science of Sleep: Stages and Cycles. https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946

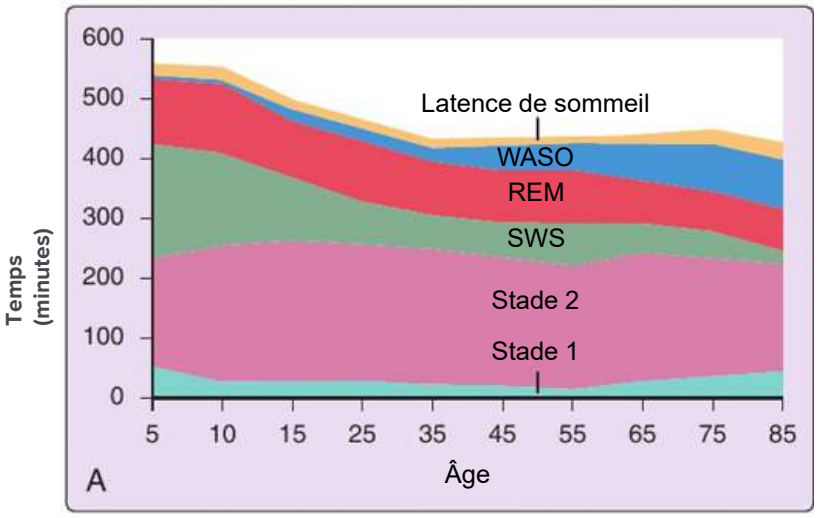
Le sommeil non paradoxal 3 est le plus répandu pendant la première moitié de la nuit : il consiste en un sommeil à ondes lentes reconnaissable à l'EEG par ses ondes delta, et il remplit une fonction réparatrice.



EEG, électroencéphalogramme ; REM, mouvement oculaire rapide (Rapid Eye Movement).
HelpGuide. The Science of Sleep: Stages and Cycles. https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946

Enfin, le sommeil paradoxal prédomine dans la seconde moitié de la nuit et il augmente jusqu'au matin, où nous sortons du rêve en nous réveillant. Il se produit toutes les 90 minutes environ et est associé au rêve et à une activation de l'EEG. La respiration et la fréquence cardiaque sont similaires à l'état de veille. Le tonus musculaire est faible, parfois absent, et cet état joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation.

Nos phases de sommeil changent tout au long de notre vie



SWS, sommeil à ondes lentes (Slow Wave Sleep) ; WASO, temps de réveil après le début du sommeil (Wake After Sleep Onset).
Ohayon MM et al. Sleep. 2004;27:1255-1273.

Au cours de la vie, la durée du sommeil change et sa composition également. Comme vous pouvez le voir ici, de 5 à 85 ans, nous nous réveillons de plus en plus souvent après nous être endormis. Nous avons moins de sommeil paradoxal. Nous avons moins de sommeil à ondes lentes, alors que le sommeil léger des phases 2 et 1 reste le même.

Mesures des caractéristiques du sommeil

Caractéristiques	Unités
Endormissement	**min**
Début du sommeil paradoxal	**min**
WASO	**min**
TST	**min**
% de sommeil non paradoxal dans le TST	**%**
% de sommeil paradoxal dans le TST	**%**
Indice d'excitation	**Nombre d'excitations/heure**
Indice de MPM	**Nbre de MPM/h**
Indice d'apnée hypopnée	**Nbre d'apnées ou d'hypopnées/h**

NREM, sommeil non paradoxal, sans mouvement oculaire rapide ; MPM, mouvement périodique des membres ; TST, temps de sommeil total.
Berry RB et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Version 2.4. 2017.

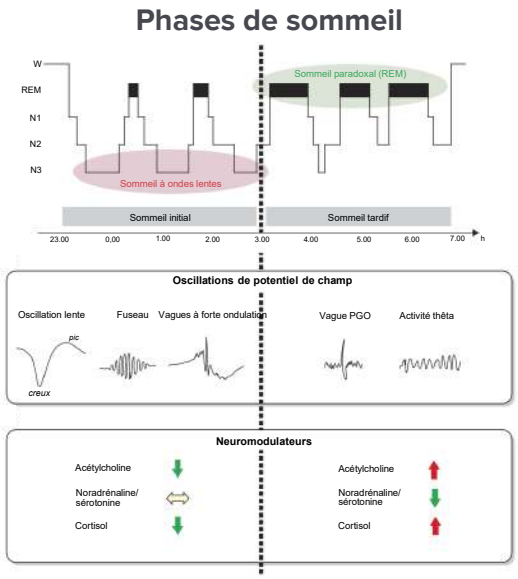
Que doit-on enregistrer en matière de sommeil ? Nous devons connaître l'endormissement, le moment d'apparition du sommeil paradoxal, le réveil après l'endormissement en minutes, le temps total de sommeil, la quantité de sommeil non paradoxal et paradoxal pendant le temps de sommeil total, l'index d'éveil (c'est-à-dire les changements d'étapes de sommeil et d'éveil tout au long de la nuit), les mouvements périodiques des membres (qu'il est important d'enregistrer pour les jambes sans repos ou les mouvements périodiques des jambes) et l'index d'apnées et d'hypopnées du sommeil, c'est-à-dire l'index des perturbations du sommeil nocturne par des hypopnées ou des apnées.

Déterminants du sommeil et de la mémoire

> **« La formation de la mémoire dépendante du sommeil au sein du système immunitaire et du système nerveux central partage des mécanismes communs qui, dans les deux domaines, semblent être liés au SWS »**

> **« Le sommeil paradoxal ultérieur peut alors être impliqué dans le renforcement des représentations réactivées et réorganisées au niveau moléculaire et synaptique »**

PGO, ponto-géniculo-occipital [pointes ou ondes sur un EEG ou une PSG].
Rasch B, Born J. Physiol Rev. 2013;93:681-766.



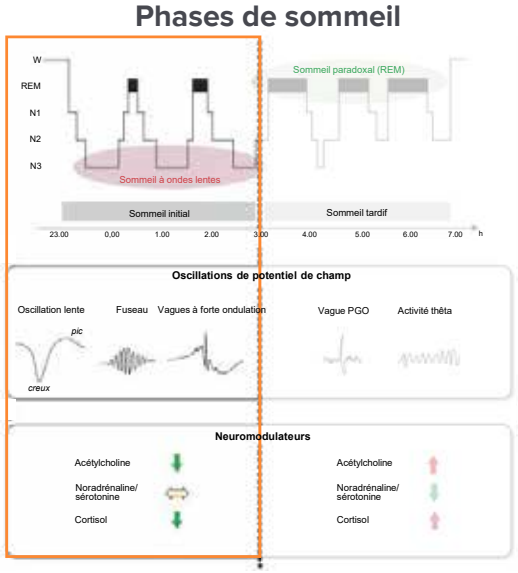
Comme vous l'avez déjà entendu, le sommeil et la mémoire comptent beaucoup pour l'apprentissage, la mémorisation et la cognition.

Déterminants du sommeil et de la mémoire

> **« La formation de la mémoire dépendante du sommeil au sein du système immunitaire et du système nerveux central partage des mécanismes communs qui, dans les deux domaines, semblent être liés au SWS »**

> **« Le sommeil paradoxal ultérieur peut alors être impliqué dans le renforcement des représentations réactivées et réorganisées au niveau moléculaire et synaptique »**

PGO, ponto-géniculo-occipital [pointes ou ondes sur un EEG ou une PSG].
Rasch B, Born J. Physiol Rev. 2013;93:681-766.



Sur le graphique de gauche, on peut voir le sommeil à ondes lentes. Ce sommeil se compose de fuseaux, d'ondulations, et ceux-ci transforment la mémoire et la consolident tout au long de la nuit. Et du côté des neurotransmetteurs, on voit une diminution de l'acétylcholine et du cortisol. La formation de la mémoire dépendante du sommeil dans le système immunitaire et le système nerveux central partagent des mécanismes communs apparemment liés au sommeil à ondes lentes.

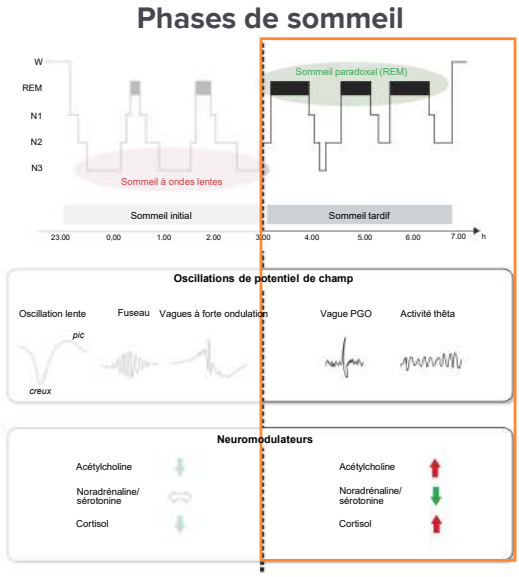
Déterminants du sommeil et de la mémoire

« La formation de la mémoire dépendante du sommeil au sein du système immunitaire et du système nerveux central partage des mécanismes communs qui, dans les deux domaines, semblent être liés au SWS »

« Le sommeil paradoxal ultérieur peut alors être impliqué dans le renforcement des représentations réactivées et réorganisées au niveau moléculaire et synaptique »

PGO, ponto-géniculo-occipital [pointes ou ondes sur un EEG ou une PSG].
Rasch B, Born J. Physiol Rev. 2013;93:681-766.

Phases de sommeil



Du côté droit du graphique, on voit le sommeil paradoxal. Le sommeil paradoxal a aussi des fuseaux, ainsi que des ondes PGO : il s'accompagne d'une augmentation des taux de cortisol et d'acétylcholine. Le sommeil paradoxal, qui arrive après le sommeil non paradoxal, peut alors être impliqué dans le renforcement de la représentation réactivée et réorganisée au niveau moléculaire et synaptique, très important pour la cognition.

Conséquences pratiques des perturbations du sommeil

La consolidation de la mémoire se produit après 3 h de sommeil

La mémorisation est bien meilleure après une nuit de sommeil complète[a]

- **Le stade de sommeil profond est nécessaire à la mémoire déclarative[a]**
- **Le sommeil paradoxal joue un rôle moteur pour la mémoire procédurale et émotionnelle[b]**

La consolidation se produit après 60 à 90 min de sommeil diurne[a]

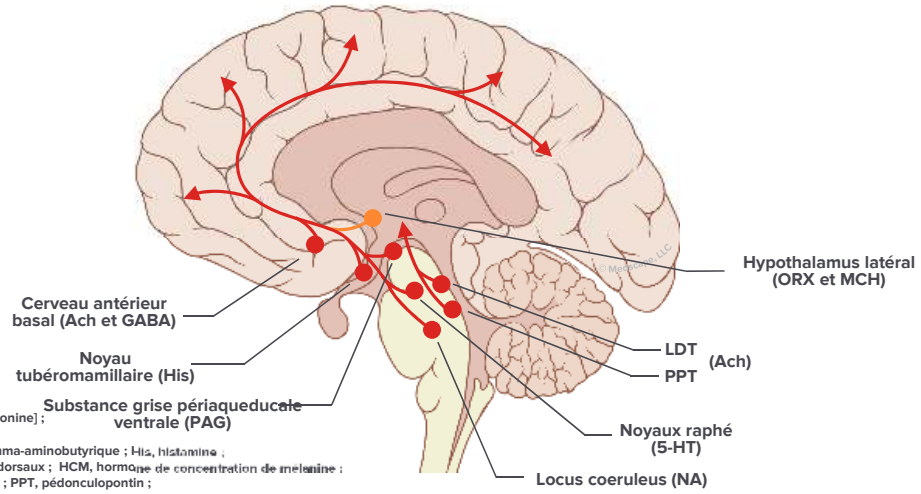
La privation de sommeil entraîne une détérioration de l'encodage

Âge → sommeil moins profond → apprentissage plus lent[a]

a. Feld GB, Diekelmann S. Front Psychol. 2015;6:622.
b. Groch S et al. Neurobiol Learn Mem. 2015;122:122-130.

À quel rythme la consolidation de la mémoire a-t-elle lieu ? Ce phénomène survient après 3 heures de sommeil, mais après une nuit complète de sommeil, la consolidation de la mémoire est bien meilleure. Pour la mémoire déclarative, c'est pendant le sommeil profond que les choses se passent, tandis que le sommeil paradoxal joue un rôle clé pour la mémoire procédurale et émotionnelle. Cependant, on peut aussi consolider notre mémoire par des siestes diurnes. Il faudra dormir au moins 60 à 90 minutes pendant la journée pour que cet effet ait lieu. Les personnes qui manquent de sommeil, elles, souffrent d'une dégradation de l'encodage. On notera également qu'en vieillissant, nous avons moins de sommeil profond, moins de sommeil à ondes lentes et un apprentissage plus lent.

Principales voies d'éveil du tronc cérébral au cortex

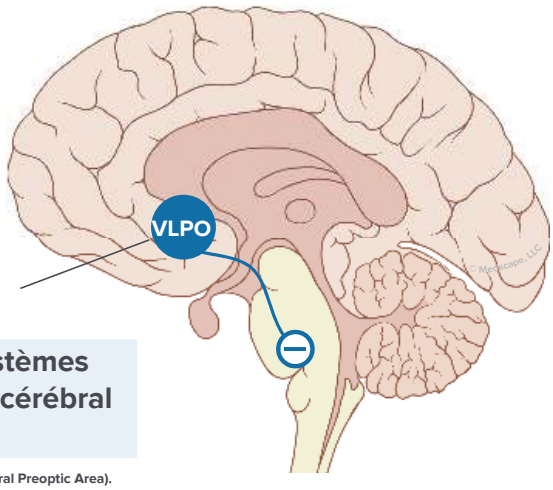


5-HT, 5-hydroxytryptamine [sérotonine] ;
Ach, acétylcholine ;
DA, dopamine ; GABA, acide gamma-aminobutyrique ; His, histamine ;
LDT, noyaux tegmentaires latérodorsaux ; HCM, hormone de concentration de melanine ;
NA, noradrénaline ; ORX, orexine ; PPT, pédonculopontin ;
Saper CB et al. Nature. 2005;437:1257-1263.

Que savons-nous des principaux systèmes de transmission du système d'excitation ? Nous avons ici un graphique du cerveau. Le système d'excitation vient de la périphérie, passe par la moelle et le pont, et c'est dans le pont que se trouvent les noyaux du raphé et le locus coeruleus, qui sont très importants au début et à la fin du sommeil paradoxal. Et tout cela comprend des projections vers de nombreuses structures cérébrales, vers la base frontale du cerveau et vers le cortex. Le système d'excitation est également médié par les orexines.

Systèmes favorisant le sommeil

Les voies reliant le VLPO au tronc cérébral initient le sommeil à ondes lentes



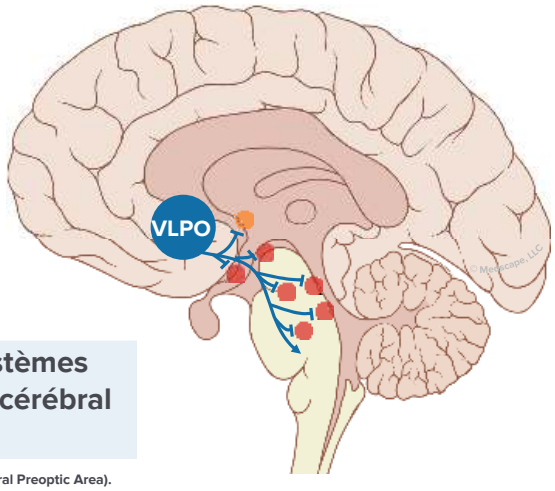
Inhibition des systèmes d'alerte du tronc cérébral

VLPO, noyau ventrolatéral préoptique (Ventrolateral Preoptic Area).
Saper CB et al. Nature. 2005;437:1257-1263.

Les systèmes favorisant le sommeil, quant à eux, commencent dans le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), comme vous pouvez le voir sur ce graphique.

Systèmes favorisant le sommeil

Les voies reliant le VLPO au tronc cérébral initient le sommeil à ondes lentes



Inhibition des systèmes d'alerte du tronc cérébral

VLPO, noyau ventrolatéral préoptique (Ventrolateral Preoptic Area).
Saper CB et al. Nature. 2005;437:1257-1263.

Il est GABAergiques et atténue toute l'activité des systèmes noradrénergique, histaminergique et des autres systèmes d'alerte afin que nous puissions nous endormir, et il affecte aussi le tonus musculaire.

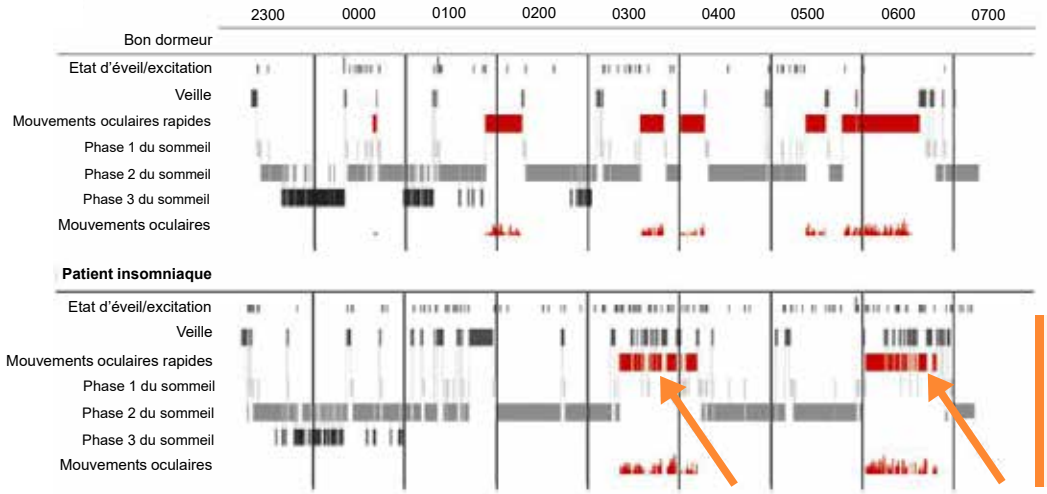
Impact des troubles du sommeil sur l'organisation du sommeil

	Total Temps de sommeil	Fragmentation du sommeil	Phases de sommeil
Apnée du sommeil[a,b]	–	++	**Augmentation des transitions**
Insomnia[c]	↓	++	**Augmentation des transitions Augmentation des micro-éveils (surtout en sommeil paradoxal)**
Syndrome des jambes sans repos[d]	↓	++	**↓ non paradoxal, ↓ paradoxal**
Maladie de Parkinson[e]*	↓	++	**↓ % N2, ↓ % non paradoxal, ↓ % paradoxal, ↑ % N1**
Démence d'Alzheimer[f]	↓	+++	**↓ % N2, ↑ % N1**

*Selon le stade et la gravité de la maladie.
a. Swihart BJ et al. J Clin Sleep Med. 2008;4:349-355; b. Ahuja S et al. Nat Sci Sleep. 2018;10:255-269; c. Reimann D et al. Lancet Neurology. 2015;14:547-558; d. Hornyak M et al. Sleep. 2007;30:861-865; e. Zhang Y et al. Sleep Med Rev. 2020;51:101281; f. Cai S et al. Front Neurol. 2020;11:577126.

Voici quelques troubles dus à l'effet des troubles du sommeil sur son organisation : l'apnée du sommeil, l'insomnie, le syndrome des jambes sans repos, la maladie de Parkinson et la démence due à la maladie d'Alzheimer. Et comme vous pouvez le voir, à l'exception de l'apnée du sommeil, tous ces troubles sont associés à une réduction du temps de sommeil et à une augmentation de la fragmentation du sommeil. Les phases du sommeil, elles, montrent des transitions accrues ainsi qu'une diminution du sommeil léger, du sommeil paradoxal, et du sommeil non paradoxal 3. Cela signifie un impact négatif sur la cognition.

L'insomnie entraîne des variations dans le système d'excitation



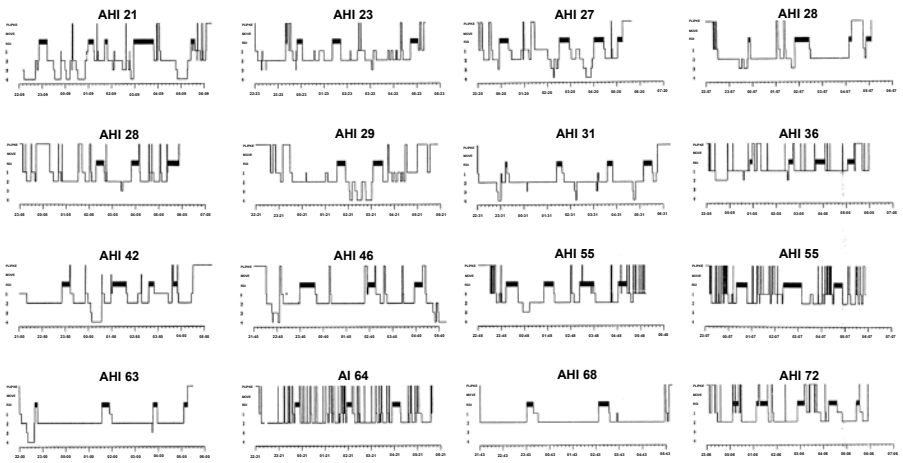
L'insomnie provoque un sommeil paradoxal plus fragmenté

Riemann D, et al. Lancet Neurology. 2015;14:547-558.

Ici, nous avons un exemple de ce qui se passe si vous souffrez d'insomnie. Nous avons ci-dessus une organisation normale du sommeil. Et en bas le cas d'un patient souffrant d'insomnie. On voit immédiatement dans la partie supérieure que le nombre d'éveils a augmenté. Les réveils correspondent à la deuxième ligne. On voit que les réveils après l'endormissement ont augmenté. Tout en bas on voit que le sommeil à ondes lentes est fragmenté. Ici, dans le rouge, on voit que le sommeil paradoxal est lui aussi fragmenté.

Apnée obstructive du sommeil

Modifications de la structure du sommeil en fonction de la gravité des apnées (indice d'apnée-hypopnée/h)



À mesure que la gravité de l'AOS augmente dans les hypnogrammes du haut à gauche vers le bas à droite, la fragmentation du sommeil augmente

AOS, apnée obstructive du sommeil.
Images reproduites avec l'aimable autorisation de feu Hermann Peter, Université Philipps de Marbourg.

Ici, nous avons les changements qui se produisent chez les personnes souffrant d'apnée du sommeil. Ce sont plusieurs hypnogrammes. En haut à gauche, nous avons un hypnogramme avec un indice d'apnée hypopnée de 21. En haut à droite, l'hypnogramme correspond à un indice d'apnée hypopnée de 72. De haut en bas, vous pouvez remarquer que le nombre de réveils augmente, de même que la fragmentation du sommeil, et qu'il y a un déficit de sommeil à ondes lentes et de sommeil profond.

Conclusions

- Les états comportementaux sont la veille, le sommeil non paradoxal (sans REM) et le sommeil paradoxal (avec REM)
- La polysomnographie définit le stade du sommeil selon les schémas EEG, la neurophysiologie et la psychologie
- La structure du sommeil évolue au long de la vie
- Un sommeil sain doit être suffisamment long (environ 7 h), avec suffisamment de sommeil non paradoxal et paradoxal

En résumé, les phases de sommeil des mammifères consistent en un état de veille et de sommeil non paradoxal et paradoxal. Le sommeil est enregistré par polysomnographie, qui définit les stades du sommeil selon les schémas EEG, puis la neurophysiologie et la psychologie. La structure du sommeil change tout au long du cycle de vie. Un sommeil sain doit être suffisamment long, environ 7 heures en Europe, et avoir une quantité suffisante de sommeil non paradoxal et paradoxal.

Conclusions

- Les états comportementaux sont la veille, le sommeil non paradoxal (sans REM) et le sommeil paradoxal (avec REM)
- La polysomnographie définit le stade du sommeil selon les schémas EEG, la neurophysiologie et la psychologie
- La structure du sommeil évolue au long de la vie
- Un sommeil sain doit être suffisamment long (environ 7 h), avec suffisamment de sommeil non paradoxal et paradoxal

- Les troubles du sommeil peuvent altérer la structure du sommeil :
  - Difficultés à s'endormir et à rester endormi(e), c'est-à-dire insomnie
  - Fragmentation du sommeil (par ex. apnée obstructive du sommeil, syndrome des jambes sans repos, MPM)
  - Réduction de la durée du sommeil
- Dans certains troubles neurologiques du sommeil (par ex. maladie d'Alzheimer et de Parkinson), des modifications des habitudes de sommeil peuvent précéder la manifestation de la maladie

MPM, mouvements périodiques des membres pendant le sommeil.

Beaucoup de troubles du sommeil peuvent entraîner une modification de la structure saine du sommeil par des difficultés d'initiation et de maintien du sommeil, comme dans l'insomnie ; la fragmentation du sommeil, comme dans l'apnée obstructive du sommeil ; le syndrome des jambes sans repos, les mouvements périodiques des membres ; et une réduction de la durée du sommeil. Les troubles neurologiques du sommeil, comme, par exemple, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, sont associés à des modifications des habitudes de sommeil qui précèdent souvent leur manifestation.

Medscape EDUCATION GLOBAL

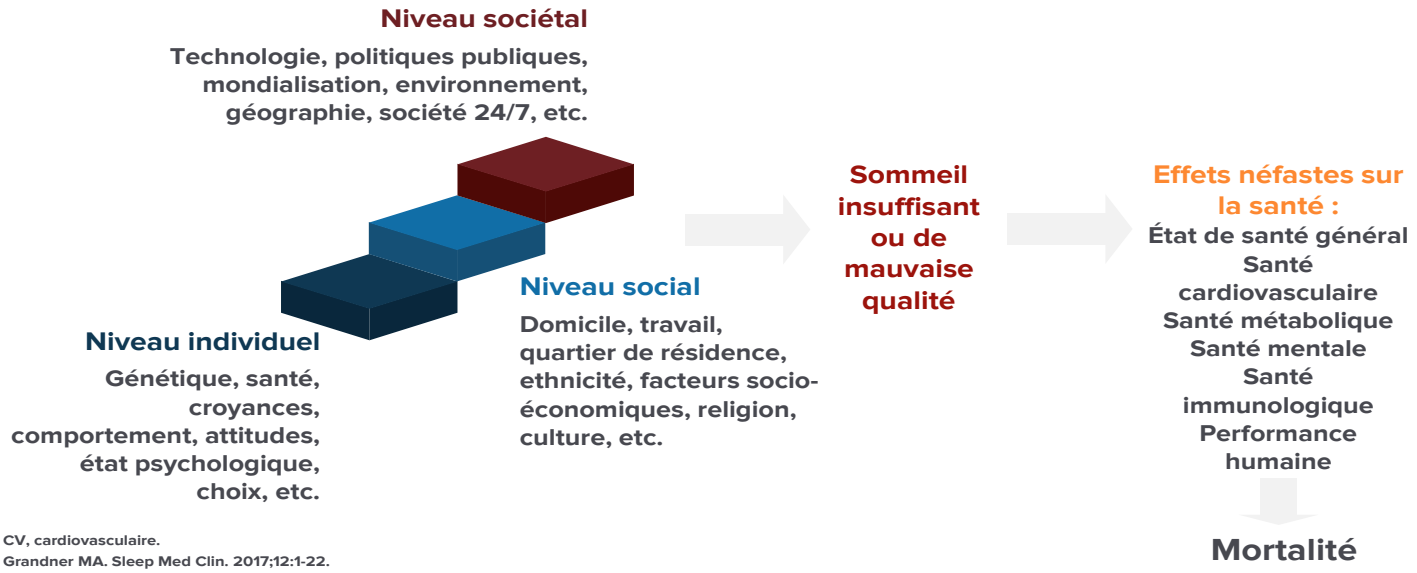
Impact des schémas de sommeil perturbés

EXPERT

Dr Geert Mayer
Professeur adjoint
Service de neurologie
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Allemagne

Bonjour ! Je suis Geert Mayer, professeur associé au Département de neurologie de l'Université Phillips, à Marburg, en Allemagne. Bienvenue dans la section « Impact des schémas de sommeil perturbés ».

Facteurs externes influençant la qualité du sommeil



CV, cardiovasculaire.
Grandner MA. Sleep Med Clin. 2017;12:1-22.

Quels sont les facteurs externes qui influencent la qualité du sommeil ? D'une part au niveau sociétal : d'où je viens, dans quel milieu est-ce que je vis ? Le niveau social : quel est mon travail ? Est-ce que je vis dans une famille « fonctionnelle » ? Quelle est la taille de mon appartement ? Et, au niveau individuel, quelles sont mes habitudes ?

Si ces facteurs sont perturbés, cela peut entraîner un sommeil insuffisant, et dans notre société moderne, nous avons tous tendance à en souffrir en dormant moins de 7 heures par nuit pendant la semaine. Et ces perturbations ont des effets néfastes sur la santé dans les domaines endocrinien, métabolique et cardiovasculaire, sans oublier une mortalité accrue.

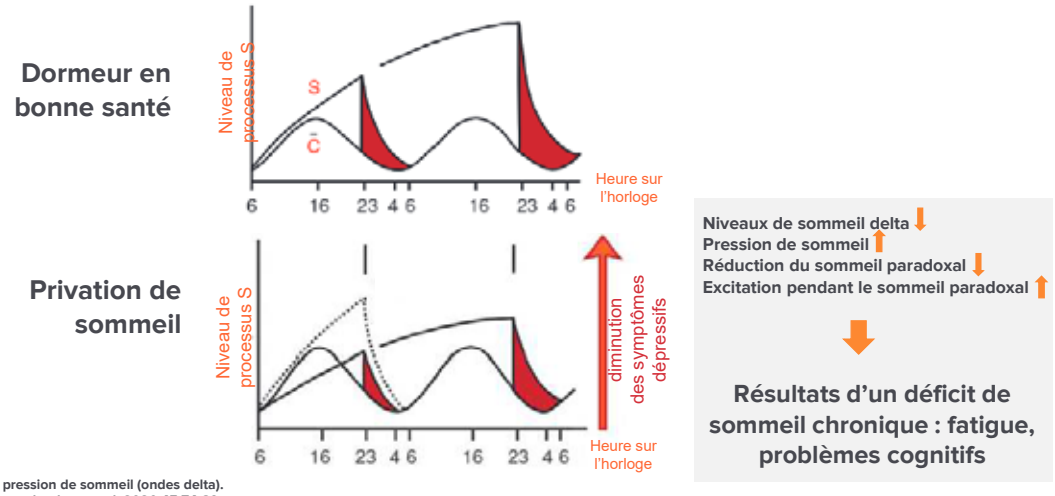
Risques et comorbidités associés à un sommeil de mauvaise qualité

a. Morin CM et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.
b. Baglioni C, et al. EPMA J. 2011;2:287-293.

Une mauvaise qualité du sommeil est également liée à un fonctionnement physiologique plus large, car l'insomnie est un facteur de risque pour bien d'autres affections, par exemple la dépression majeure, les troubles anxieux, les tendances suicidaires, la toxicomanie et les maladies métaboliques, les maladies cardiovasculaires et les chutes. À noter que la dépression est beaucoup plus fréquente chez les personnes insomniaques que chez les témoins sains, avec 13,1 % chez les premières contre 4 % dans la population générale.

Conséquences d'un sommeil nocturne perturbé

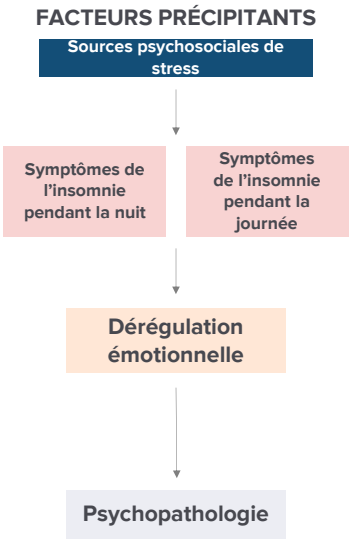
Modèle à deux processus de privation de sommeil et de dépression



C, rythme circadien ; S, pression de sommeil (ondes delta).
Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Quelles sont les conséquences d'un sommeil nocturne perturbé ? Premièrement, nous devons comprendre le mécanisme physiopathologique ou le mécanisme physiologique qui le sous-tend. Nous avons un rythme circadien sur 24 heures. Et pendant la journée, comme vous le voyez vers 16 h 00 dans l'après-midi, le sommeil s'accumule tel que mesuré dans le sommeil à ondes lentes, puis il diminue à un certain niveau et les gens s'endorment. Dans les cas de privation de sommeil, ici du côté droit, la pression de sommeil augmente. Ce phénomène provoque une diminution des niveaux de sommeil delta, une augmentation de la pression de sommeil et une réduction du sommeil paradoxal, ainsi qu'une excitation pendant le sommeil paradoxal. Cette dernière entraîne un déficit chronique de sommeil, de la fatigue et des problèmes cognitifs.

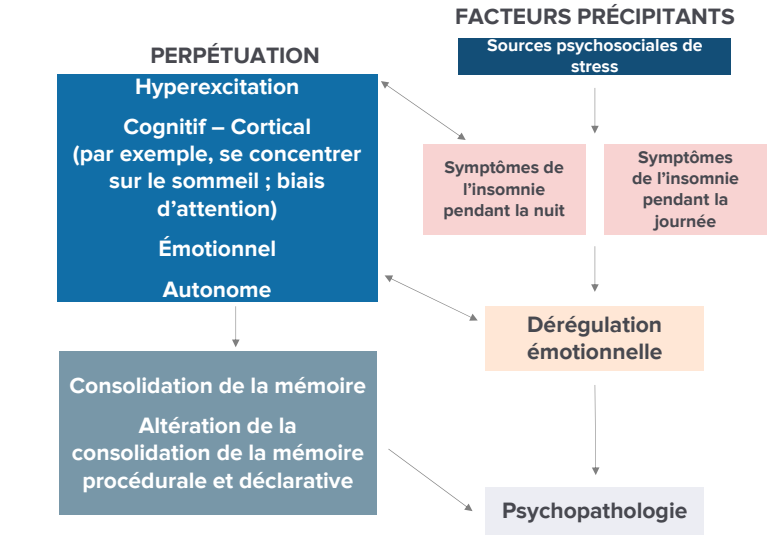
Facteurs précipitants de l'insomnie



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Quels sont les facteurs déclencheurs ? Comme nous l'avons vu, les facteurs individuels et sociétaux sont très importants.

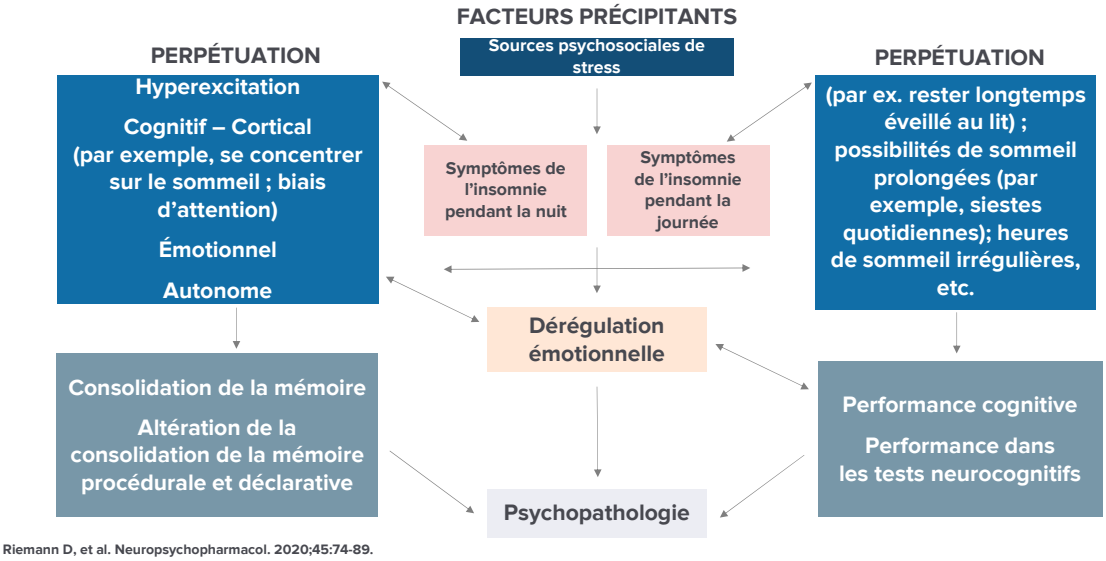
Facteurs précipitants de l'insomnie



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Mais s'il s'agit d'une privation de sommeil continue, il y a hyperexcitation continue qui s'accompagne d'une diminution corticale cognitive. On note des altérations des émotions et de l'autonomie, des altérations et des troubles de la consolidation de la mémoire, ce qui montre par ailleurs des changements dans la psychopathologie et une dérégulation émotionnelle.

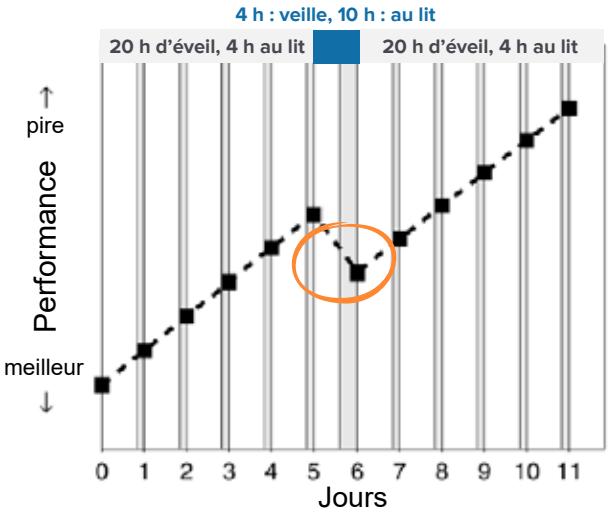
Facteurs précipitants de l'insomnie



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Enfin, nous le voyons en haut à droite que le comportement aussi est altéré. Ces phénomènes s'auto-perpétuent et empirent en formant un cercle vicieux.

Récupération des performances cognitives après le rétablissement du sommeil nocturne



Remarque : cette prédiction s'appuie sur un modèle mathématique et non sur des mesures réelles.
McCauley P et al. J Theor Biol. 2009;256:227-239.

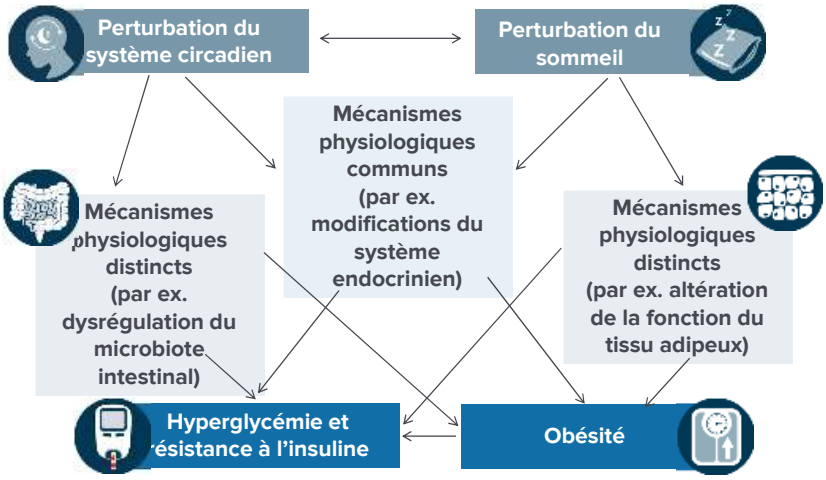
La personne récupère jusqu'à un certain point, mais ne revient pas à ses niveaux initiaux en termes de fonction cognitive

Comment, alors, obtenir une récupération ? Quels seront les effets ? Comment puis-je prouver que l'impact est vraiment conséquent ? Nous avons ici un modèle mathématique. Il correspond à des personnes qui, pendant 5 jours, ont été privées de 4 heures de sommeil. Et comme vous pouvez le voir sur le panneau de gauche, leur performance présente un déclin. Et puis, pendant une journée, les gens ont eu la chance de rester 10 heures au lit, et immédiatement, leurs résultats s'améliorent : un meilleur sommeil, une meilleure mémoire et de meilleures performances. Et puis, quand ils sont de nouveau en déficit de sommeil, tout empire.

Métabolisme et rythmes circadiens

Les perturbations du sommeil perturbent les schémas circadiens et peuvent affecter les mécanismes physiologiques liés aux processus circadiens, notamment :

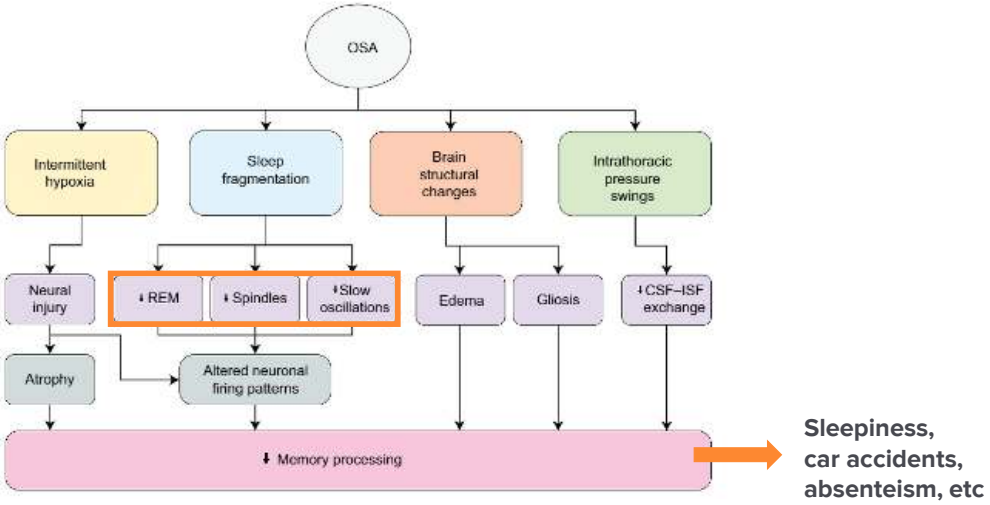
- Système endocrinien (particulièrement important chez les femmes)
- Métabolisme
- Fonction du tissu adipeux
- Résistance à l'insuline
- Apport alimentaire
- Santé/flore intestinale
- Système immunitaire



Potter GDM et al. Endocr Rev. 2016;37:584-608.

Comment interagissent la perturbation du système circadien, le désalignement et la perturbation du sommeil ? Le système endocrinien est altéré, ce qui est particulièrement important pour les femmes. Dans le métabolisme, par exemple, il joue un rôle dans le fonctionnement du tissu adipeux, mais aussi dans la résistance à l'insuline lors d'un apport alimentaire, la santé intestinale, la flore, le système immunitaire, etc. Cela mène à un diabète sucré et à l'obésité.

Mécanismes par lesquels l'AOS (apnée obstructive du sommeil) peut affecter le traitement de la mémoire



FIS, fluide interstitiel.
Ahuja S et al. Nature and Science of Sleep 2018:10 255-269' Initialement publié par, et utilisé avec la permission de, Dove Medical Press Ltd.

Que se passe-t-il en cas d'apnée obstructive du sommeil ? L'apnée obstructive du sommeil influence beaucoup de domaines physiologiques. Elle peut provoquer une hypoxie intermittente, une fragmentation du sommeil, des changements structurels du cerveau et des changements de pression intrathoracique. Le sommeil paradoxal diminue et l'organisation du sommeil montre moins de fuseaux et moins d'oscillations d'ondes lentes. Cela se traduit par une difficulté ou une altération du traitement de la mémoire, ce qui aboutit finalement à de la somnolence, des accidents de voiture, de l'absentéisme, etc.

Remarques finales

- **Les perturbations à court terme du sommeil sont normalement bien tolérées**
- **Une perturbation à long terme du sommeil (> 3 mois) et des habitudes de sommeil peut entraîner un dysfonctionnement métabolique, hormonal, cardiovasculaire et cognitif**
- **La fragmentation (par exemple avec une AOS) peut entraîner une réduction du sommeil non paradoxal et paradoxal, avec des conséquences sur le fonctionnement diurne (par ex. s'endormir en pleine journée)**
- **Un sommeil de courte durée (comme dans l'insomnie) peut prédisposer à des troubles psychiatriques et à des difficultés en milieu scolaire ou professionnel**
- **Une réduction du sommeil lent peut altérer la mémoire déclarative**
- **Une réduction du sommeil paradoxal peut altérer la mémoire procédurale et émotionnelle**

En résumé, les troubles du sommeil à court terme sont normalement bien tolérés. Nous le savons tous, et nous récupérons bien, mais les perturbations du sommeil à long terme, c'est-à-dire de plus de 3 mois, peuvent entraîner des dysfonctionnements métaboliques, hormonaux, cardiovasculaires et cognitifs. La fragmentation du sommeil, comme dans l'apnée obstructive du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos, peut entraîner une réduction du sommeil non paradoxal et paradoxal avec des conséquences sur le fonctionnement diurne, par exemple s'endormir en pleine journée, et une altération du comportement scolaire et social. Un sommeil de courte durée, comme dans le cas de l'insomnie, peut prédisposer à des troubles psychiatriques et à des difficultés en milieu scolaire et professionnel. Une réduction du sommeil à ondes lentes peut altérer la mémoire déclarative, tandis qu'une réduction du sommeil paradoxal peut altérer la mémoire procédurale et émotionnelle.

Medscape EDUCATION GLOBAL

Traitements de l'insomnie et organisation du sommeil

Traitements ciblant le GABA

EXPERT

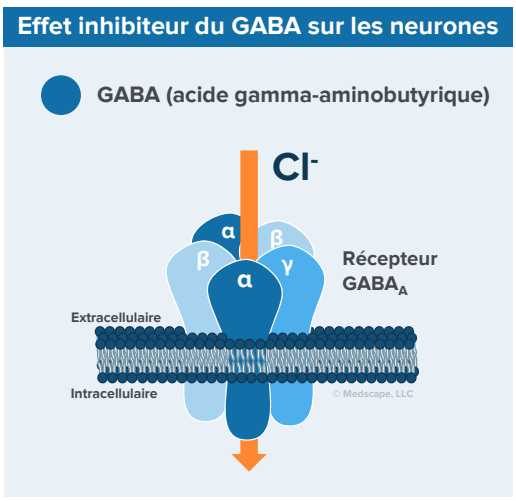
Dr Göran Hajak
Professeur de psychiatrie
Université de Regensburg
Directeur du département de psychiatrie
Médecine psychosomatique et psychothérapie
Social Foundation
Bamberg, Allemagne

Bonjour. Je suis Göran Hajak, professeur de psychiatrie à l'Université de Ratisbonne et directeur du département de psychiatrie à la Fondation sociale de Bamberg, en Allemagne. Bienvenue dans la section « Médicaments contre l'insomnie et organisation du sommeil : traitements ciblant le GABA ».

Le GABA : Un neurotransmetteur inhibiteur

- **L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est impliqué dans les effets favorables au sommeil des hypnotiques les plus utilisés : les benzodiazépines et les « médicaments-Z »**
- **Le GABA agit dans le SNC via plusieurs types de récepteurs : L'un est le récepteur $GABA_A$ (un canal ionique inhibiteur ligand-dépendant)**
- **L'activation des récepteurs $GABA_A$ ouvre le canal pour permettre aux ions chlorure d'entrer dans le neurone, ce qui hyperpolarise le neurone et réduit l'activité et l'excitabilité des réseaux neuronaux**

Effet inhibiteur du GABA sur les neurones



SNC, système nerveux central
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Dans cette section, nous nous concentrerons sur le neurotransmetteur inhibiteur acide gamma-aminobutyrique, que l'on appelle « GABA » et qui est impliqué dans les effets favorisant le sommeil des hypnotiques les plus utilisés dans le monde, les benzodiazépines.

Le GABA agit principalement sur les récepteurs de sous-type GABA-A dans le cerveau humain. L'activation des récepteurs GABA est toujours inhibitrice. Elle augmente l'influx de chlorure de fer dans le neurone, ce qui hyperpolarise le neurone et réduit l'activité et l'excitabilité des réseaux neuronaux.

Somnifères ciblant le GABA

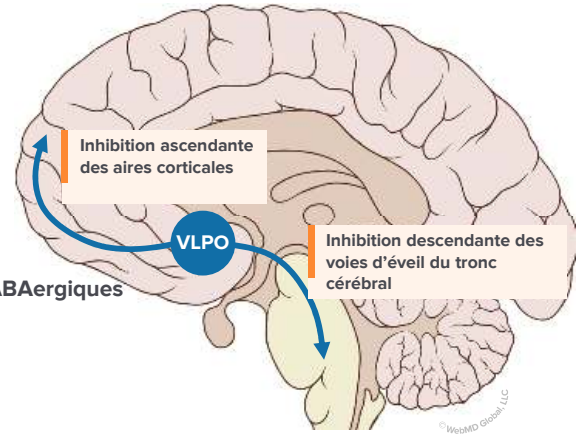
L'interrupteur veille-sommeil du VLPO

Veille

Sommeil

VLPO

Noyau ventrolatéral préoptique
Source de neurones du sommeil GABAergiques

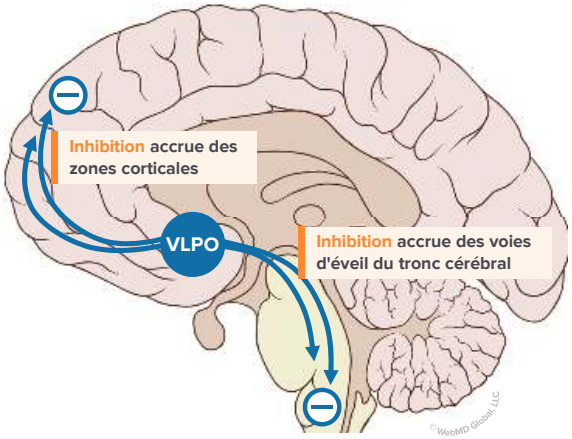


Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Quelles sont les principales voies du sommeil du système GABA dans le cerveau ? Eh bien, le sommeil est piloté par les neurones GABAergiques de l'aire ventrolatérale préoptique du cerveau, avec une inhibition ascendante des zones corticales et une inhibition descendante des voies d'éveil du tronc cérébral, dont l'activité fait passer le cerveau de la veille au sommeil.

Somnifères ciblant le GABA (suite)

- Agit pour augmenter l'activité des récepteurs $GABA_A$:
  - Augmente les performances du VLPO en matière de sommeil
  - Inhibe les systèmes d'excitation
- Benzodiazépines
  - Tranquillisants, tels que le diazépam, le lorazépam et l'alprazolam
  - Hypnotiques, tels que le témazépam, le triazolam et le lormétazépam
- Médicaments-Z (agonistes des récepteurs des benzodiazépines non benzodiazépines)
  - Hypnotiques, tels que le zolpidem, le zopiclone, l'eszopiclone, l'indiplon, l'alpidem et le zaléplone.
  - Plus sélectifs pour les sous-unités des récepteurs $GABA_A$ de type 1 et 2

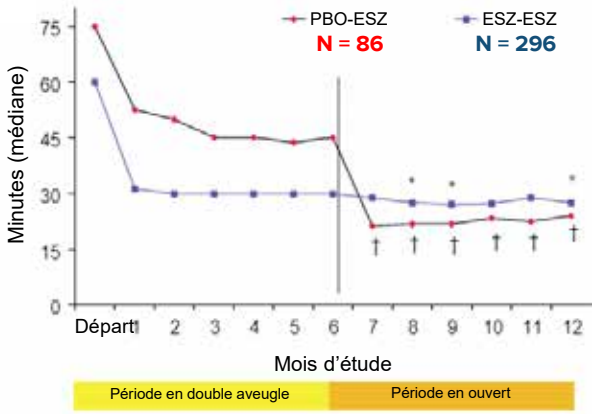


Richter G et al. Front Neurosci. 2020;14:599812.

Les somnifères ciblant le GABA augmentent cette activité. Ces médicaments sont des benzodiazépines : des tranquillisants, tels que le diazépam, le lorazépam ou l'alprazolam, ou bien des hypnotiques tels que le témazépam, le triazolam et le lormétazépam. Outre ces médicaments, voici les « médicaments-Z » modernes, des agonistes des récepteurs sans benzodiazépines. Ce sont tous des hypnotiques. On peut citer, parmi les plus connus, le zolpidem, la zopiclone et l'eszopiclone. Ils sont plus sélectifs pour certains sous-types du récepteur GABA-A que les benzodiazépines.

Effets à long terme des médicaments-Z
Réduction de la latence de sommeil avec l'eszopiclone

Latence médiane pour un sommeil persistant sur 12 mois



*P < 0,05; †P < 0,0001 pour la période en ouvert par rapport au départ (mois 6) au sein des groupes de traitement.
DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 4e édition ; ESZ, eszopiclone ; PBO, placebo.
Roth T, et al. Sleep Med. 2005;6:487-495.

Fournis en traitement, les médicaments-Z tels que l'eszopiclone montrent des effets à long terme

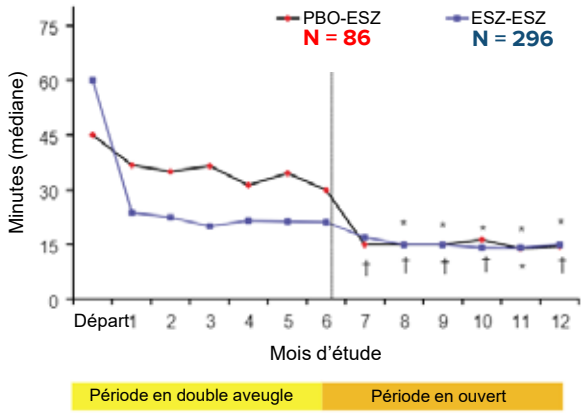
Latence de sommeil réduite vs référence

- Étude en double aveugle de 6 mois (N = 788), suivie d'une prolongation de 6 mois (N = 471), où les personnes recevant initialement un placebo sont passées à 3 mg d'eszopiclone
- Adultes souffrant d'insomnie primaire (DSM-IV), dormant < 6,5 h/nuit ou latence d'endormissement ≥ 30 min

Les médicaments-Z se sont révélés cliniquement très efficaces, comme l'ont montré les benzodiazépines. Il s'agit simplement d'un exemple pour montrer un effet de traitement à long terme de 6 mois de l'eszopiclone sur la latence au sommeil persistant, qui raccourcit sensiblement.

Effets à long terme des médicaments-Z
Réduction du temps de réveil après le début du sommeil avec l'eszopiclone

Temps de réveil médian après le début du sommeil sur 12 mois



*P < 0,05; †P < 0,0001 pour la période en ouvert par rapport au départ (mois 6) au sein des groupes de traitement.
Roth T, et al. Sleep Med. 2005;6:487-495.

Fournis en traitement, les médicaments-Z tels que l'eszopiclone montrent des effets à long terme

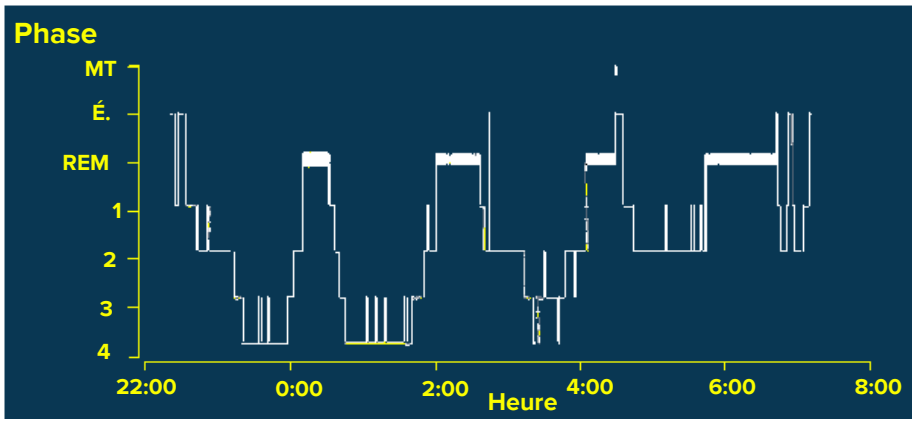
Temps de réveil réduit après le début du sommeil par rapport à la référence

- Étude en double aveugle de 6 mois (N = 788), suivie d'une prolongation de 6 mois (N = 471), où les personnes recevant initialement un placebo sont passées à 3 mg d'eszopiclone
- Adultes souffrant d'insomnie primaire (DSM-IV), dormant < 6,5 h/nuit ou ayant une latence d'endormissement > 30 min

Le même effet significatif a pu être observé pour le temps de réveil après le début du sommeil, et ce même si on ne doute pas que ces médicaments améliorent le sommeil, en particulier sur le plan de la qualité subjective du sommeil ressentie par le patient.

Organisation normale du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



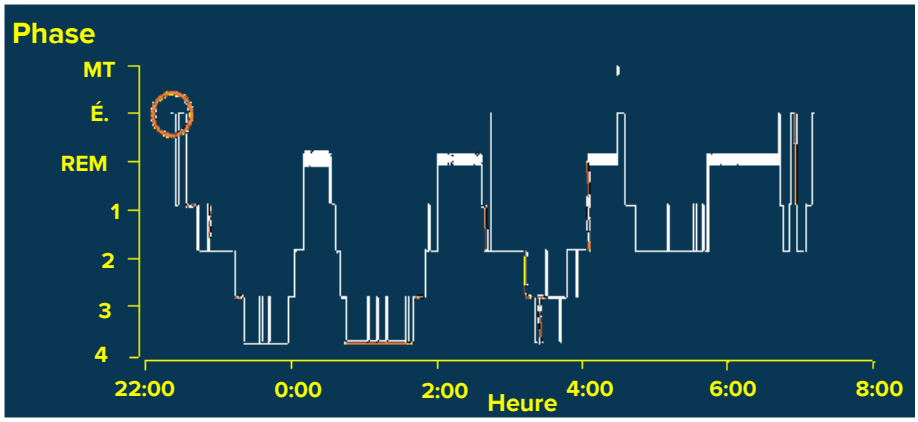
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

Comment ces médicaments affectent-ils l'organisation de notre sommeil ? Eh bien, cela peut s'expliquer par les profils de sommeil. Vous avez ici l'exemple d'un dormeur en bonne santé.

Organisation typique du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



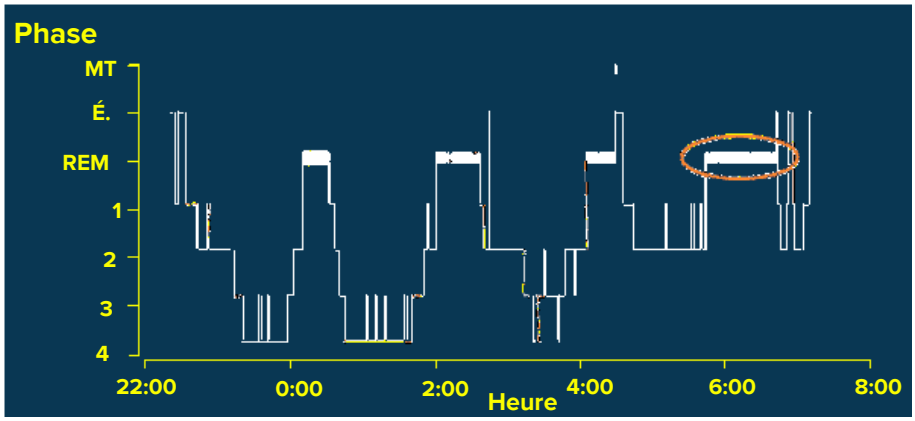
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

On voit dans son profil de sommeil, c'est-à-dire celui d'un sommeil normal, que la latence d'endormissement est courte.

Organisation typique du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



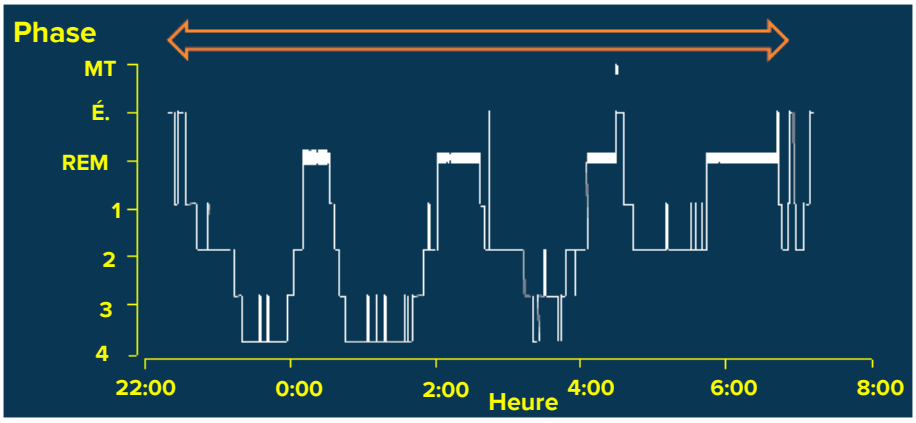
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

Les patients ont généralement un sommeil paradoxal, celui où l'on rêve, pendant les heures du matin.

Organisation typique du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



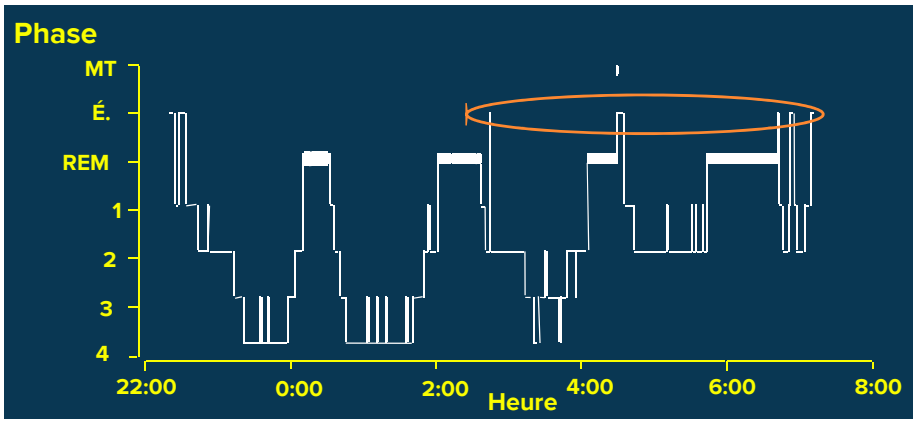
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

Cela correspond à une quantité raisonnable de sommeil sur le temps de sommeil total,

Organisation typique du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



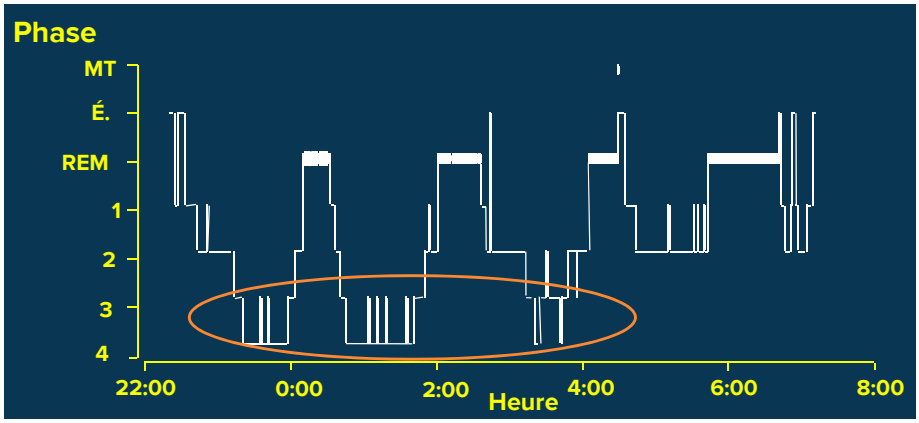
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

et le patient s'éveille plusieurs fois pendant la nuit, mais chaque réveil est très court.

Organisation typique du sommeil
Dormeur en bonne santé

Exemple d'hypnogramme : Dormeur en bonne santé



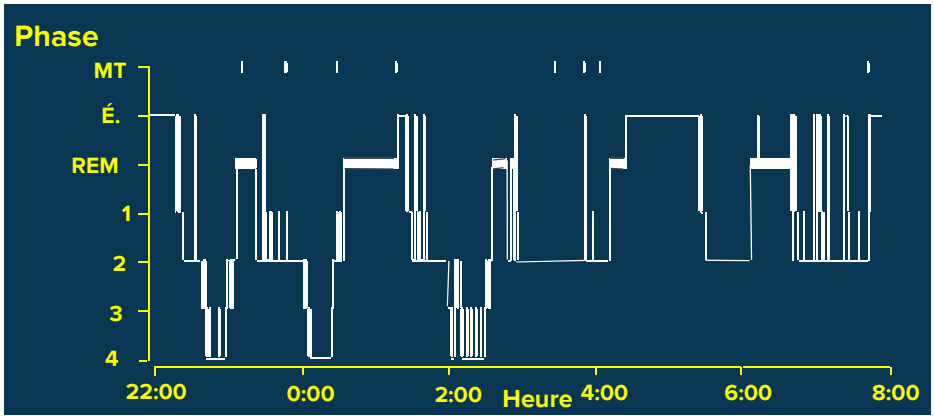
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latence d'endormissement courte
- Schéma bien organisé de sommeil non-paradoxal (sans REM) et paradoxal (avec REM), avec des périodes de sommeil paradoxal plus longues le matin
- Temps de sommeil total suffisant individuellement
- Peu de réveils
- Quantité raisonnable de stades de sommeil profond III et IV, avec un sommeil plus profond pendant la première moitié de la nuit et plus léger la seconde moitié

Nous observons aussi une quantité raisonnable de stades de sommeil profond 3 et 4, avec le sommeil le plus profond dans la première moitié de la nuit et le plus léger dans la seconde moitié.

Organisation du sommeil typique
Insomnie aiguë

Exemple d'hypnogramme : Insomnie aiguë



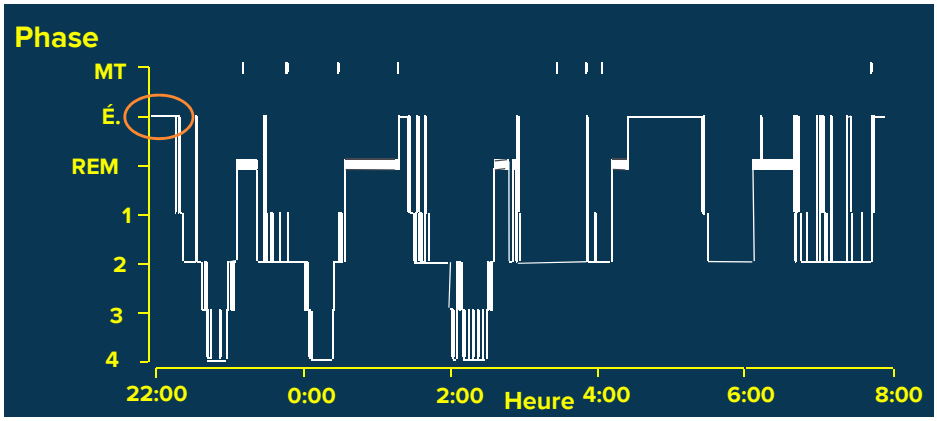
- Latence d'endormissement prolongée
- Augmentation du nombre de réveils, dont certains au cours du sommeil paradoxal
- Périodes de veille prolongées

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Dans l'insomnie aiguë, cette organisation du sommeil change.

Organisation du sommeil typique
Insomnie aiguë

Exemple d'hypnogramme : Insomnie aiguë



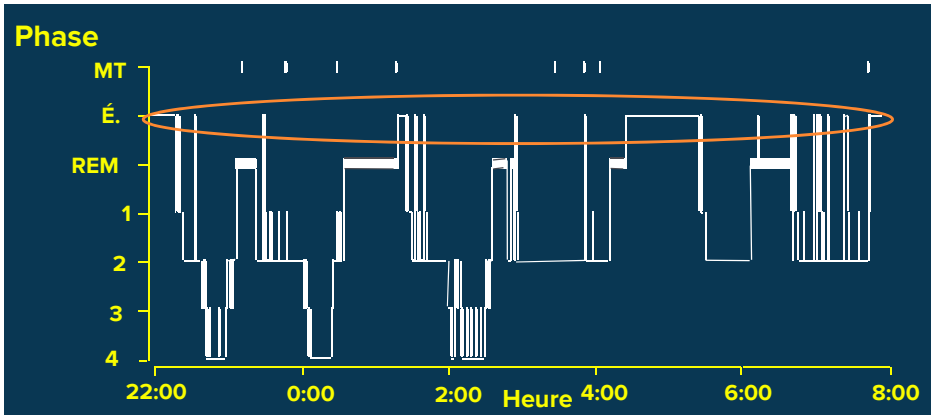
- Latence d'endormissement prolongée
- Augmentation du nombre de réveils, dont certains au cours du sommeil paradoxal
- Périodes de veille prolongées

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

La latence d'endormissement se prolonge.

Organisation du sommeil typique
Insomnie aiguë

Exemple d'hypnogramme : Insomnie aiguë



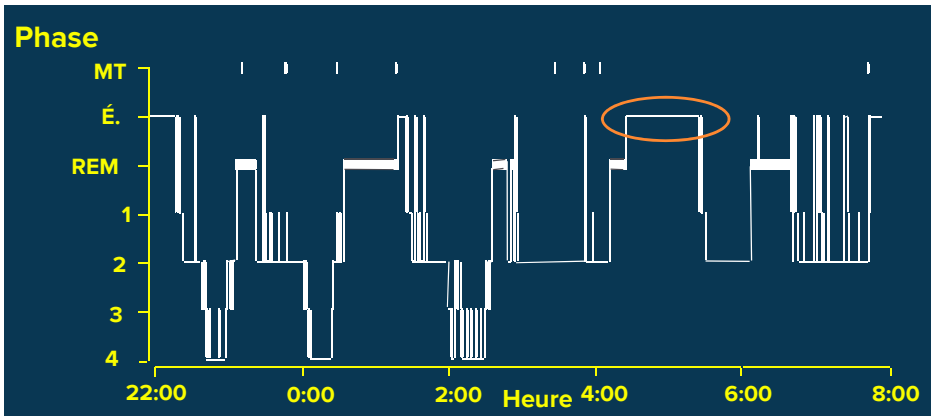
- Latence d'endormissement prolongée
- Augmentation du nombre de réveils, dont certains au cours du sommeil paradoxal
- Périodes de veille prolongées

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Les réveils sont plus nombreux, certains ayant lieu pendant le sommeil paradoxal

Organisation du sommeil typique
Insomnie aiguë

Exemple d'hypnogramme : Insomnie aiguë



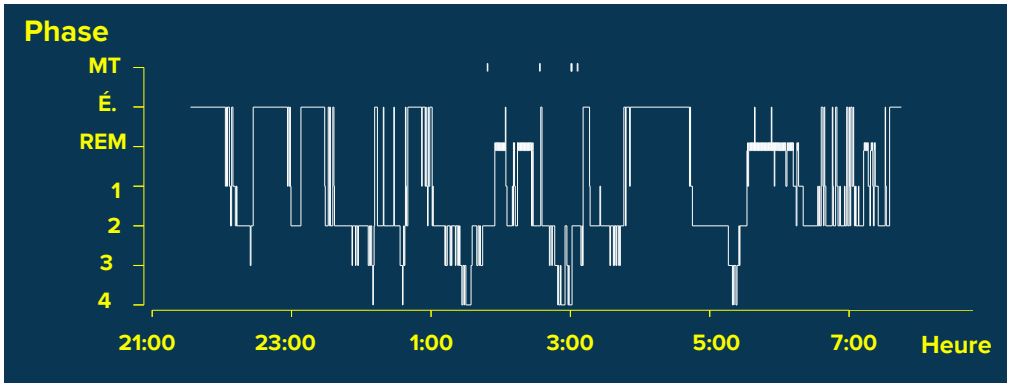
- Latence d'endormissement prolongée
- Augmentation du nombre de réveils, dont certains au cours du sommeil paradoxal
- Périodes de veille prolongées

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

et d'autres correspondant à des périodes prolongées, notamment au matin.

Organisation du sommeil typique
Insomnie chronique

Exemple d'hypnogramme : Insomnie chronique



Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

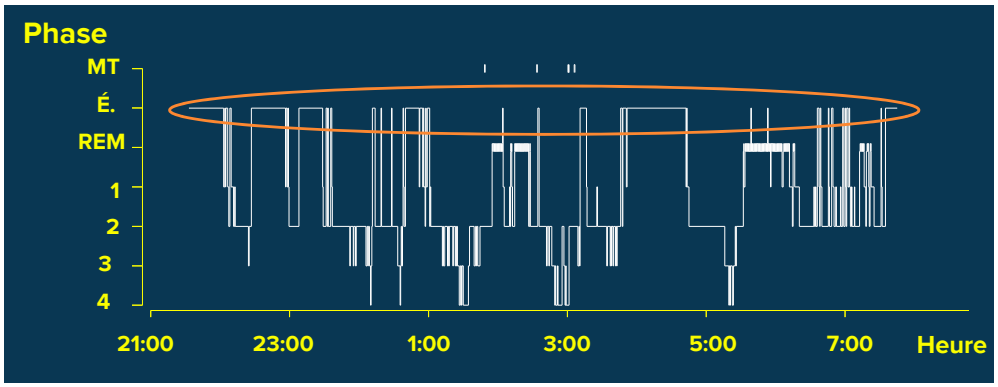
- Réveils multiples
- Réduction de la quantité de sommeil profond
- Réduction de la quantité de sommeil paradoxal

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Par ailleurs, si un patient devient un insomniaque chronique, ses schémas habituels de sommeils non paradoxal et paradoxal seront fortement altérés.

Organisation du sommeil typique
Insomnie chronique

Exemple d'hypnogramme : Insomnie chronique



Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

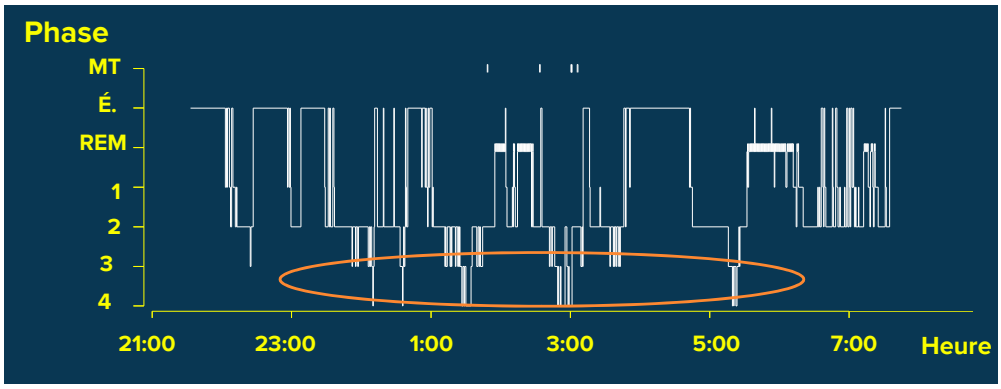
- Réveils multiples
- Réduction de la quantité de sommeil profond
- Réduction de la quantité de sommeil paradoxal

Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Le patient se réveille plusieurs fois,

Organisation du sommeil typique
Insomnie chronique

Exemple d'hypnogramme : Insomnie chronique



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

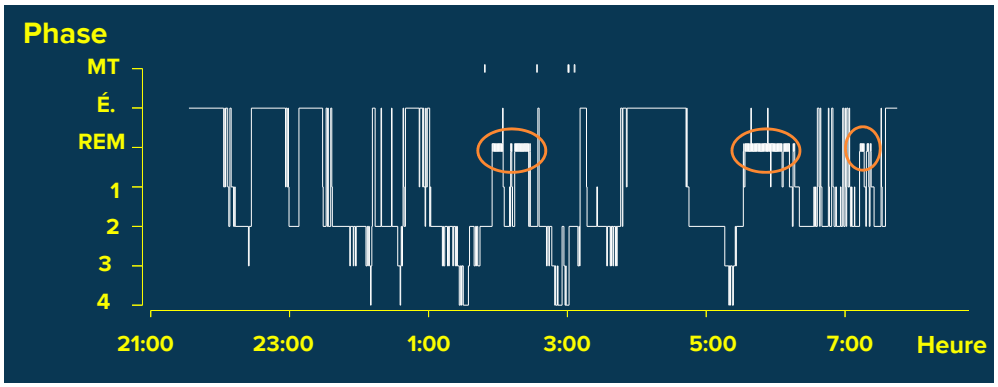
Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

- Réveils multiples
- Réduction de la quantité de sommeil profond
- Réduction de la quantité de sommeil paradoxal

n'a qu'un temps réduit de sommeil profond

Organisation du sommeil typique
Insomnie chronique

Exemple d'hypnogramme : Insomnie chronique



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

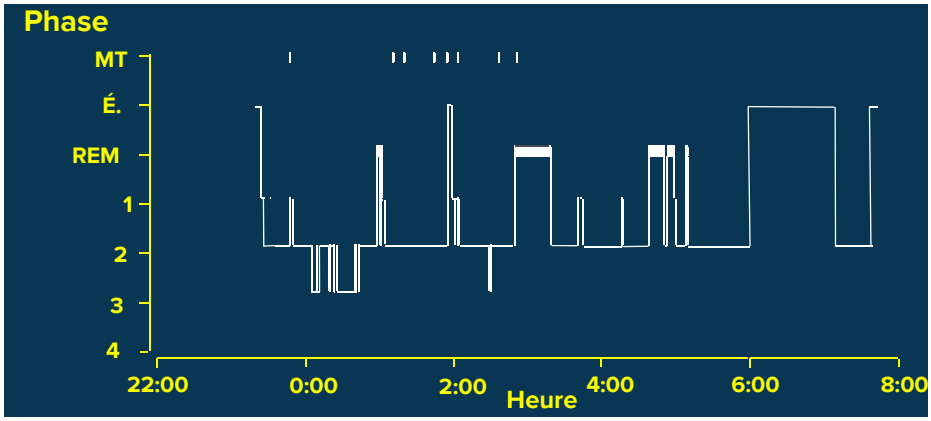
Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

- Réveils multiples
- Réduction de la quantité de sommeil profond
- Réduction de la quantité de sommeil paradoxal

et une quantité réduite de sommeil à mouvements oculaires rapides.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

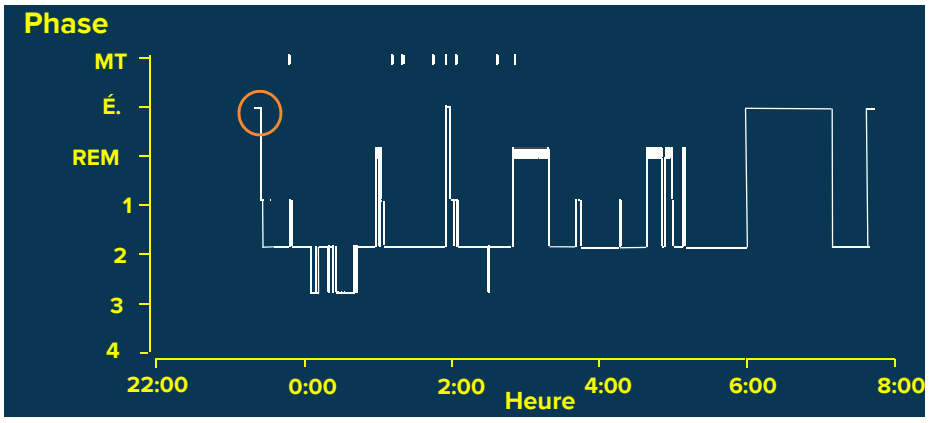
Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

Quand ces patients sont traités avec des benzodiazépines, la majorité en tirent un bénéfice. Leur profil de sommeil s'améliore.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

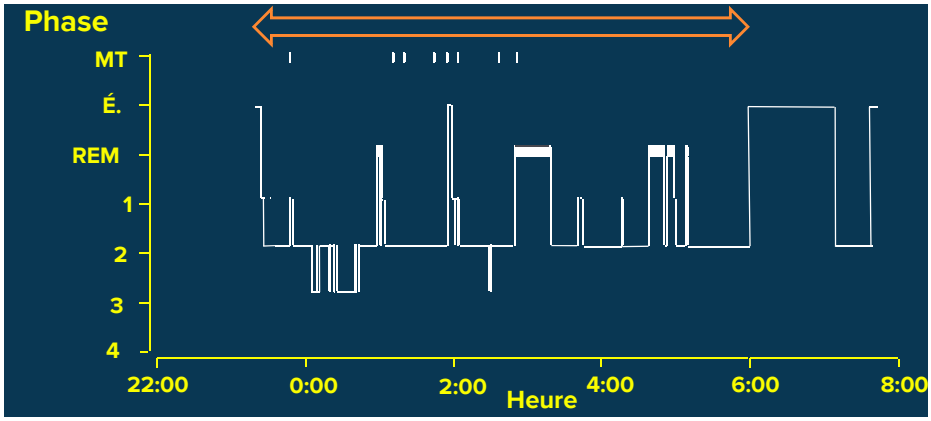
Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

Leur latence d'endormissement raccourcit.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

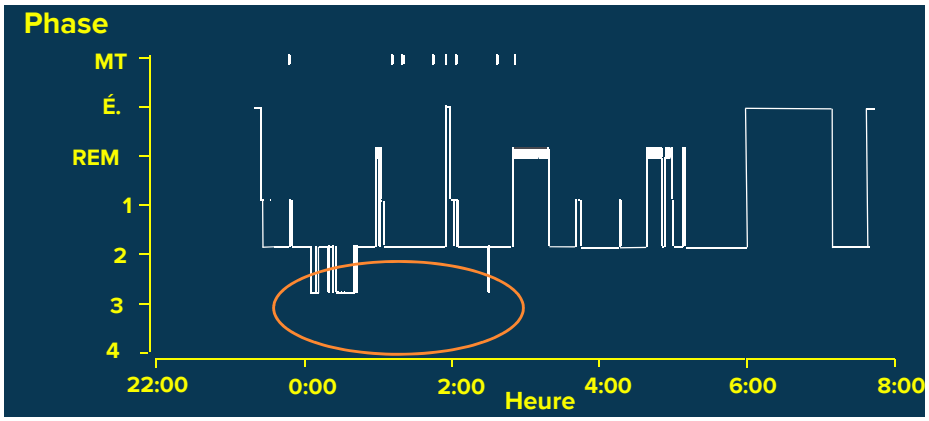
Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

Le temps total de sommeil redevient suffisant.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

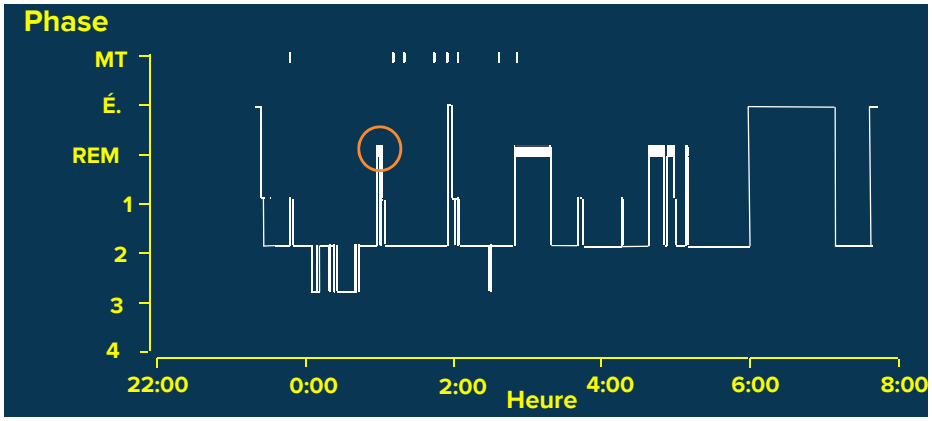
Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

Cependant, nous voyons souvent chez ces patients une réduction des phases 3 et 4 du sommeil profond.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

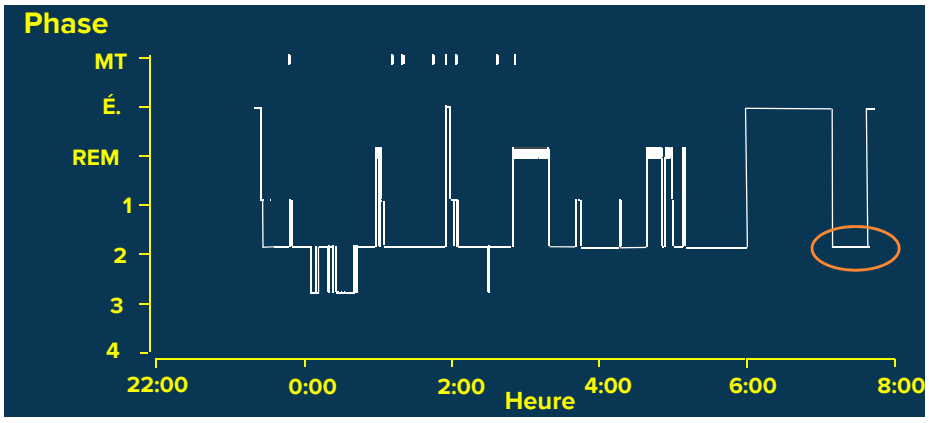
Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

En outre, certains changements dans le sommeil paradoxal également, avec un épisode très court comme indiqué ici.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique traitée par benzodiazépine



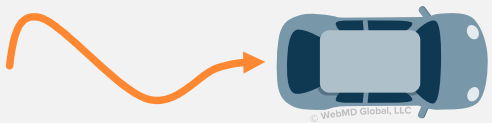
Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Profil de sommeil amélioré

- Latence d'endormissement courte
- Temps de sommeil total suffisant
- Réduction des phases 3 et 4 de sommeil profond, et modification du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal
- Suppression du premier épisode de sommeil paradoxal
- Épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce dernier étant un problème important pour les insomniaques sous traitement

Et ce patient présente généralement ce que nous voyons assez souvent, un épisode de sommeil avec effet « gueule de bois » le matin, ce qui représente un problème important pour les insomniaques sous traitement.

Effets des médicaments-Z sur la performance
Conduire une voiture

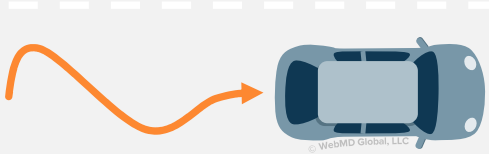


L'écart type de la position latérale (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP) mesure l'oscillation de la voiture sur la voie pendant la conduite

a. Iwamoto K et al. Psychopharmacology. 2022;239:841-850; b. Vermeeren A et al. Sleep. 2014;37:489-496.

Pour répondre à ce problème, j'aimerais vous montrer la diapositive suivante, qui montre l'impact potentiel d'un médicament-Z sur la conduite automobile. Cela se fait expérimentalement en mesurant ce que l'on appelle l'écart type de la position latérale (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP) en conduite simulée ou réelle. Il s'agit de mesurer l'oscillation de la voiture sur la voie pendant la conduite.

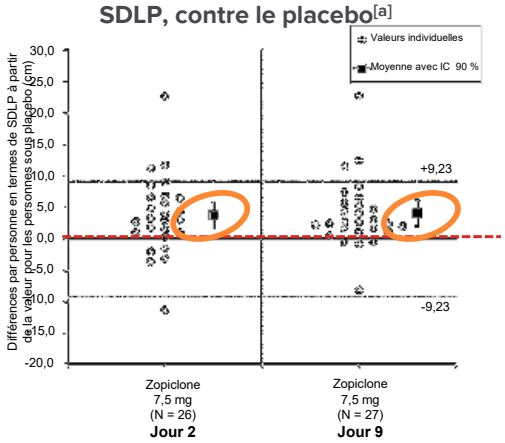
Effets des médicaments-Z sur la performance
Conduire une voiture



L'écart type de la position latérale (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP) mesure l'oscillation de la voiture sur la voie pendant la conduite

Les effets résiduels du zopiclone le lendemain sont détectables sous la forme d'une oscillation accrue pendant la conduite sur simulateur[a] et la conduite réelle sur autoroute[b]

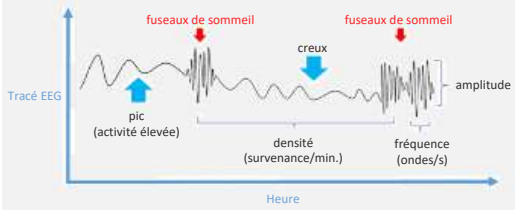
Différences par personne en termes de SDLP, contre le placebo[a]



a. Iwamoto K et al. Psychopharmacology. 2022;239:841-850; b. Vermeeren A et al. Sleep. 2014;37:489-496.

Deux études ont montré qu'avec les substances GABAergiques, même si elles sont prises plusieurs heures avant la mesure de la capacité de conduite, elles auront un impact négatif sur cette SDLP, et l'effet « gueule de bois » se répercute sur les performances diurnes.

Microstructure du sommeil
Les médicaments GABAergiques affectent les fuseaux du sommeil pendant le sommeil non paradoxal



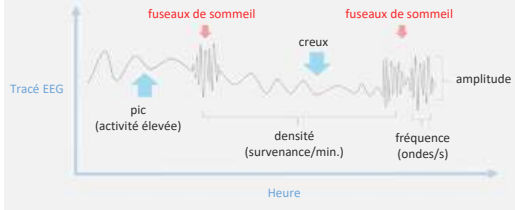
- **Les fuseaux de sommeil sont des événements oscillatoires d'électroencéphalogramme qui se produisent pendant le sommeil non paradoxal[a]**
- **Les déficits des fuseaux du sommeil sont associés à des maladies impliquant des troubles de la mémoire**
- **Contrairement aux autres classes de médicaments psychoactifs, les benzodiazépines et les médicaments-Z améliorent systématiquement l'activité des fuseaux du sommeil[b,c]**

a. Iotchev IB, Kubinyi E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96:1021-1034; b. Leong CWY et al. Sleep Med Rev. 2022;62:101605; c. Zhang J et al. Sleep. 2020;43:zsaa08.

D'un autre côté, il faut prendre en compte la microstructure du sommeil et notamment les fuseaux de sommeil. Les fuseaux du sommeil sont des événements oscillatoires d'électroencéphalogramme qui se produisent principalement pendant le sommeil non paradoxal. Les déficits de ces fuseaux sont associés à des maladies impliquant des troubles de la mémoire.

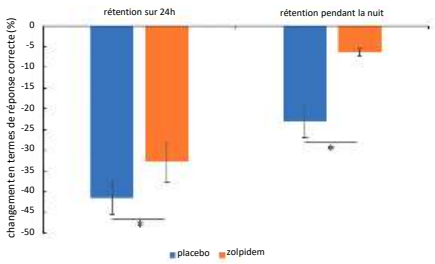
Contrairement aux autres classes de médicaments psychoactifs, les benzodiazépines et les médicaments-Z améliorent systématiquement l'activité des fuseaux du sommeil. C'est de là que vient la théorie selon laquelle les médicaments-Z peuvent améliorer la fonction de mémoire pendant la nuit en stimulant l'activité des fuseaux du sommeil.

Microstructure du sommeil
Les médicaments GABAergiques affectent les fuseaux du sommeil pendant le sommeil non paradoxal

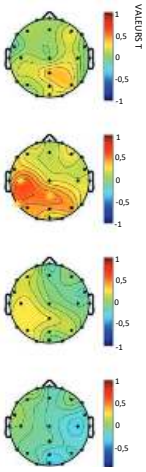


- Les fuseaux de sommeil sont des événements oscillatoires d'électroencéphalogramme qui se produisent pendant le sommeil non paradoxal[a]
- Les déficits des fuseaux du sommeil sont associés à des maladies impliquant des troubles de la mémoire
- Contrairement aux autres classes de médicaments psychoactifs, les benzodiazépines et les médicaments-Z améliorent systématiquement l'activité des fuseaux du sommeil[b,c]

Rétention de la mémoire verbale chez les participants sous Zolpidem vs placebo[c]



Densité des fuseaux[c]



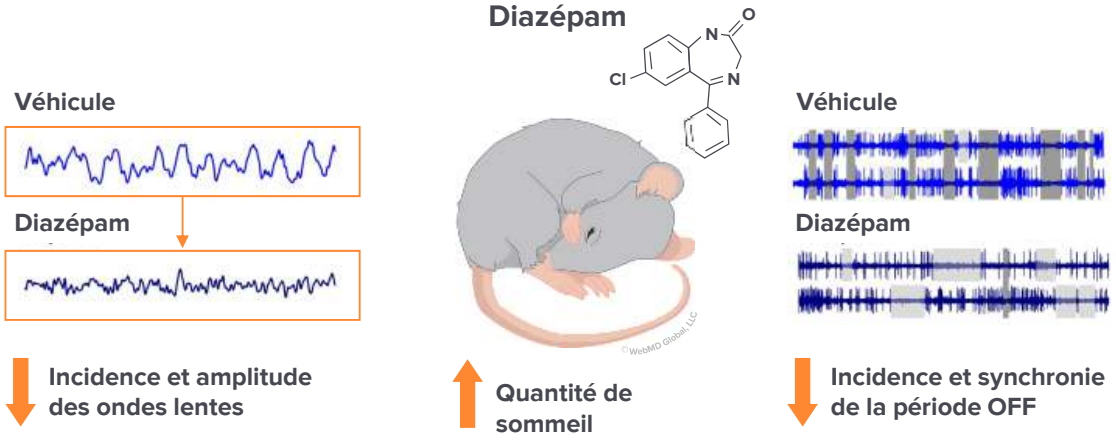
Les médicaments-Z tels que le zolpidem peuvent améliorer la mémoire déclarative en stimulant l'activité des fuseaux du sommeil, comme le montrent l'analyse du spectre de puissance et les tests de mémoire[c]

Nature and Science of Sleep 2018:10 255-269' Originally published by and used with permission from Dove Medical Press Ltd.

a. Iotchev IB, Kubinyi E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96:1021-1034; b. Leong CWY et al. Sleep Med Rev. 2022;62:101605; c. Zhang J et al. Sleep. 2020;43:zsaa08.

Et plusieurs études, comme ici avec l'analyse du spectre de puissance et les tests de mémoire, ont indiqué que cela pourrait être vrai. Certains changements pourraient donc s'avérer profitables pour les patients.

Microstructure du sommeil
Les médicaments GABAergiques affectent le sommeil non paradoxal à ondes lentes



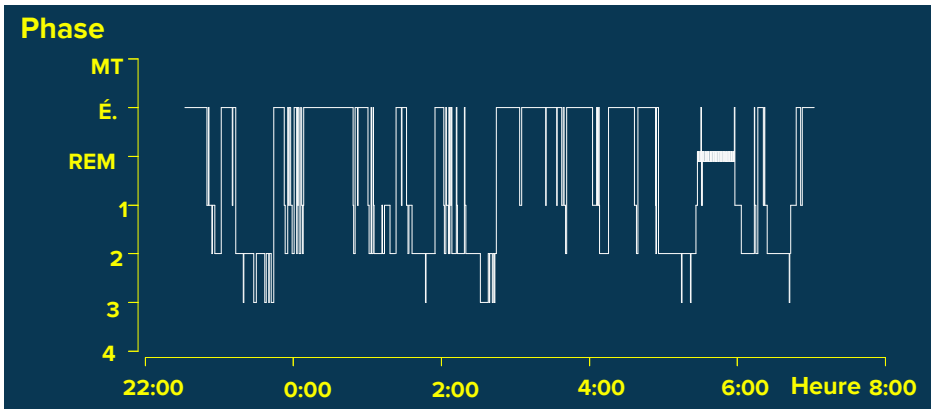
Le sommeil à ondes lentes survient principalement pendant les états de sommeil non paradoxal 3 et 4 et on pense que ce sommeil est le plus réparateur

McKillop LE et al. Biochem Pharmacol. 2021;191:114515.

Pour autant, la microstructure du sommeil pourrait également changer d'autres façons avec ces médicaments. Comme c'est le cas pour le sommeil à ondes lentes. Le sommeil à ondes lentes est un schéma qui apparaît principalement dans les phases de sommeil non paradoxal 3 et 4 : il est censé être le plus réparateur. Plusieurs observations ont montré que les benzodiazépines en réduisaient l'amplitude. On l'a observé chez l'animal, mais le même phénomène a lieu chez l'homme.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépine à long terme

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépines à long terme



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

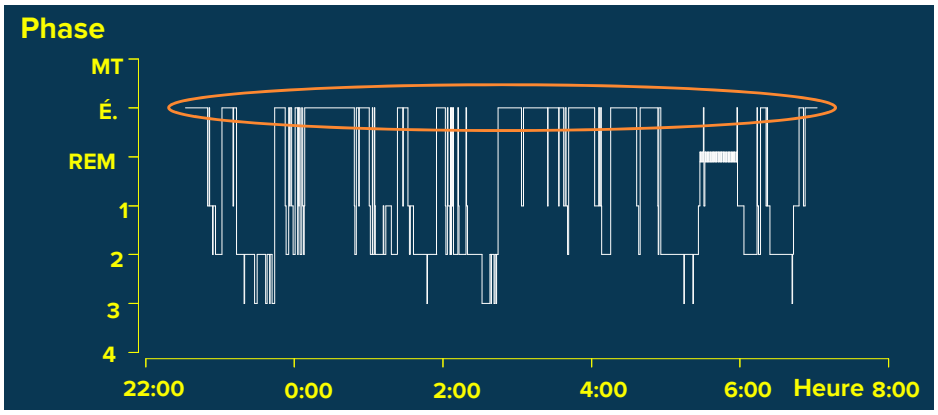
Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

- **Réveils multiples**
- **Réduction du sommeil profond et du temps de sommeil total**

De ce fait, on assiste assez souvent avec l'utilisation à long terme de benzodiazépines, à une grave altération du schéma de sommeil non paradoxal et paradoxal, même et surtout quand le patient est traité avec des médicaments.

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépine à long terme

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépines à long terme



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

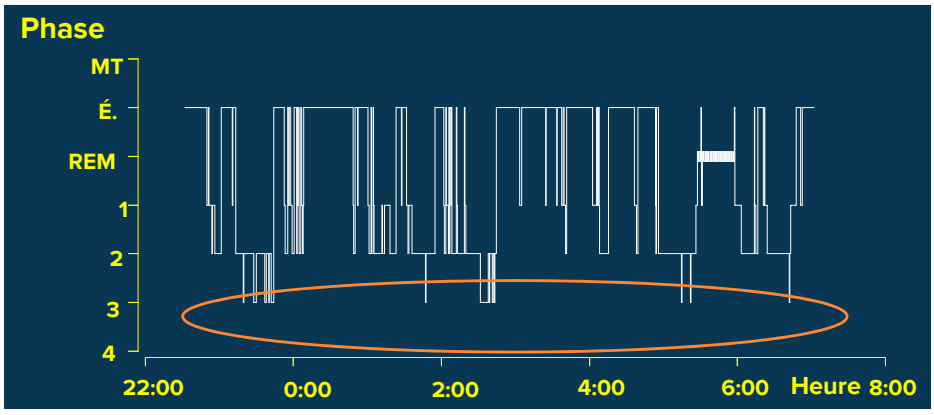
Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

- **Réveils multiples**
- **Réduction du sommeil profond et du temps de sommeil total**

Les réveils multiples réduisent le sommeil profond,

Organisation du sommeil typique
Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépine à long terme

Exemple d'hypnogramme : Insomnie sévère chronique avec abus de benzodiazépines à long terme



Hajak G, Rüther E. Dans : Berger M, éd. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

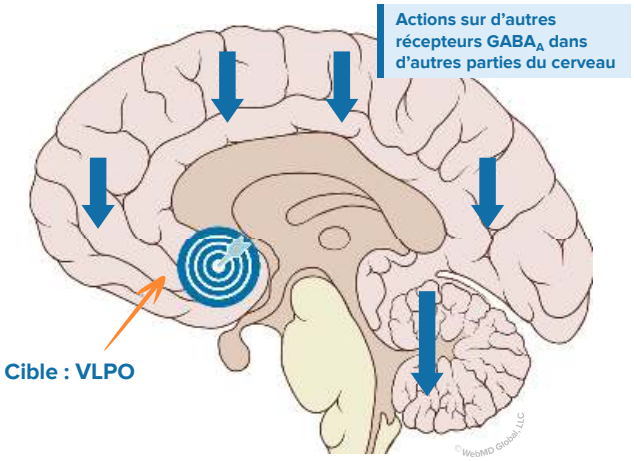
Destruction du schéma de sommeil non paradoxal / paradoxal

- **Réveils multiples**
- **Réduction du sommeil profond et du temps de sommeil total**

le sommeil delta fait défaut, et le temps total de sommeil se trouve réduit. Une consommation à long terme de benzodiazépines peut donc provoquer un sommeil de mauvaise qualité et non réparateur.

Autres effets des somnifères ciblant le GABA

- Les neurones GABA ont de nombreuses fonctions en plus de la régulation du sommeil et de l'éveil[a]
- Les somnifères ciblant le GABA peuvent donc avoir des effets sur les récepteurs $GABA_A$ dans d'autres parties du système nerveux central[b]
- Effets possibles via les récepteurs $GABA_A$ en dehors des circuits du sommeil[b,c] :
  - Anxiolyse → *abus ?*
  - Anticonvulsivant → *convulsions pendant le sevrage ?*
  - Relaxation musculaire → *chutes ?*
  - Suppression respiratoire → *insuffisance respiratoire ?*
  - Effets paradoxaux → *agitation, délire ?*
  - Accoutumance → *escalade de dose, dépendance ?*



a. Wang L et al. Neurosci Biobehav Rev. 2021;131:489-496; b. Chiu HY et al. Sleep. 2021;44:zsaa260; c. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Au-delà de ces effets, les médicaments GABAergiques ont beaucoup d'autres effets connus de la plupart des cliniciens. Cela s'explique par la présence de récepteurs GABA-A dans tout le corps et dans le cerveau. Peuvent apparaître beaucoup d'effets positifs mais également des effets négatifs, comme la relaxation musculaire ou des effets sur le sommeil paradoxal. Lors de la prise de benzodiazépines, une accoutumance peut également se développer.

Implications cliniques des thérapies ciblant le GABA

Médicaments GABAergiques tels que les benzodiazépines et les médicaments-Z

- **Améliore l'endormissement et le maintien du sommeil**
- **Améliore l'activité des fuseaux, avec un impact sur la mémorisation**
- **Augmente le sommeil non paradoxal de phase 2 et réduit les réveils, ce qui améliore la qualité subjective du sommeil**

Mendonça FMR et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. Publié en ligne le 26 novembre 2021.

Pour résumer ce que cela signifie sur le plan clinique, les médicaments GABAergiques améliorent clairement le sommeil. Ils améliorent l'activité des fuseaux, ce qui pourrait avoir un impact sur la mémoire. Ils augmentent le sommeil léger de phase 2 et rendent les réveils moins fréquents. Les patients ressentent une amélioration de la qualité subjective du sommeil.

Implications cliniques des thérapies ciblant le GABA

Médicaments GABAergiques tels que les benzodiazépines et les médicaments-Z

- Améliore l'endormissement et le maintien du sommeil
- Améliore l'activité des fuseaux, avec un impact sur la mémorisation
- Augmente le sommeil non paradoxal de phase 2 et réduit les réveils, ce qui améliore la qualité subjective du sommeil

- Diminution des stades non paradoxaux 3 et 4, sommeil paradoxal
- Altération de la fonction réparatrice du sommeil
- Altération des performances diurnes
- Effets secondaires indésirables en dehors des circuits du sommeil
- Prescription soumise au jugement d'un professionnel

Mendonça FMR et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. Publié en ligne le 26 novembre 2021.

Cependant, ils suppriment les stades de sommeil profond et le sommeil paradoxal, et altèrent ainsi la fonction réparatrice du sommeil, ce qui peut entraîner des déficits cognitifs. Point important, ils altèrent aussi les performances diurnes le lendemain, ce type de médicament entraînant des effets « gueule de bois ».

Effets secondaires des hypnotiques ciblant le GABA

Personnes âgées : Les benzodiazépines et les médicaments-Z sont considérés comme potentiellement inappropriés chez la plupart des personnes âgées[a]

- **Benzodiazépines**
  - **En général, toutes les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de la route chez les personnes âgées**
- **Non-benzodiazépines, hypnotiques agonistes des récepteurs des benzodiazépines (médicaments-Z)**
  - **Événements indésirables similaires à ceux des benzodiazépines chez les personnes âgées (par ex. délire, chutes, fractures) ; augmentation des visites aux urgences/hospitalisations ; accidents de véhicules à moteur ; amélioration minimale de la latence et de la durée du sommeil**

The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

Ils s'accompagnent de nombreux effets secondaires indésirables, et on recommande donc fortement de les prescrire avec précaution et en exerçant un jugement professionnel.

Medscape EDUCATION GLOBAL

Traitements de l'insomnie et organisation du sommeil

Traitements ciblant l'orexine

EXPERT

Dr Thomas Scammell
Professeur de neurologie
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, États-Unis

Bonjour, je suis Thomas Scammell, professeur de neurologie à la Harvard Medical School de Boston, aux États-Unis. Bienvenue dans la section « Médicaments contre l'insomnie et organisation du sommeil ». Nous allons ici nous allons nous concentrer sur les thérapies ciblant les orexines.

Introduction

Points abordés :

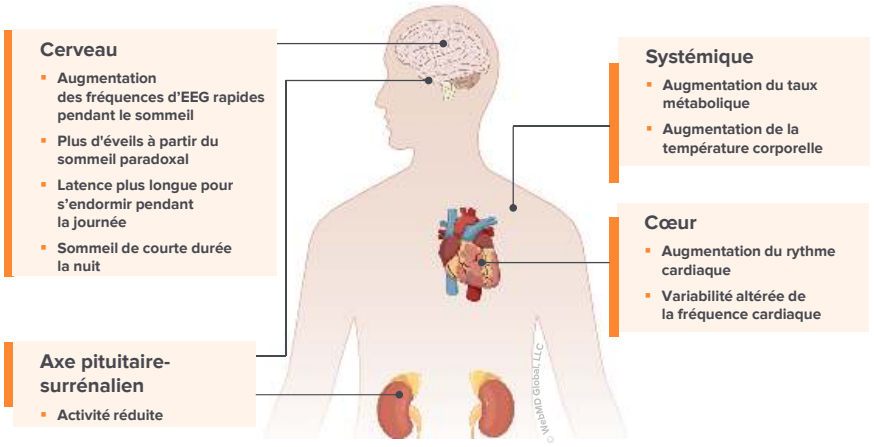
- **Neurotransmetteurs qui régulent le sommeil normal et contribuent probablement à l'insomnie**
- **Neuropeptides agissant sur les orexines ou hypocrétines**
  - **Les orexines favorisent l'éveil et régulent le sommeil paradoxal**
  - **Un nombre important de personnes qui souffrent d'insomnie présentent un certain degré d'hyperexcitation, ce qui fait des orexines une cible potentielle pour les traitements pharmacologiques**

Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Dans cette section, nous parlerons des neurotransmetteurs qui régulent le sommeil normal et contribuent probablement à l'insomnie. Nous nous concentrerons principalement sur les neuropeptides d'orexine, également connus sous le nom d'hypocrétines. Les orexines favorisent l'éveil et régulent le sommeil paradoxal. Nous pensons qu'elles jouent un rôle dans l'insomnie, car parmi les personnes qui souffrent d'insomnie, beaucoup ont un certain degré d'hyperexcitation que des thérapies psychologiques et pharmacologiques contre l'insomnie peuvent aider à améliorer.

Hyperexcitation chez les personnes souffrant d'insomnie

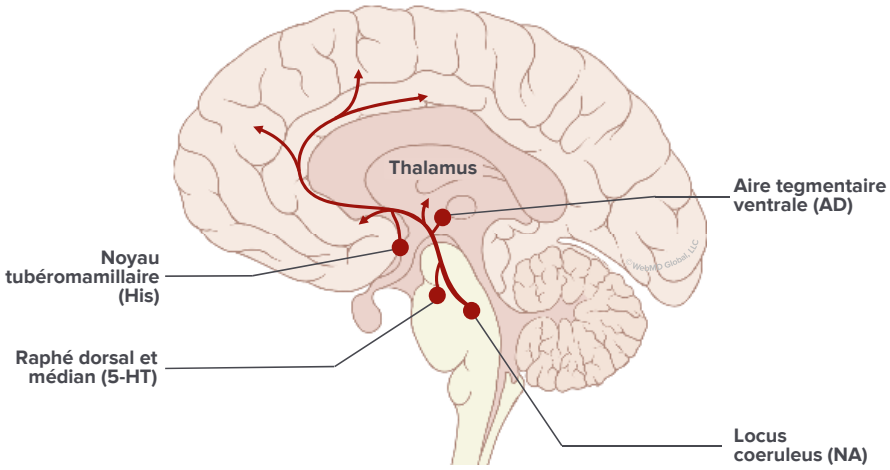
Caractéristiques de l'hyperexcitation



Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Je n'entrerai pas dans les détails, je veux juste dire qu'il existe différentes manifestations physiologiques, à la fois dans le cerveau et systémiques, qui reflètent le niveau élevé d'excitation que nous pensons être un élément clé de ce qui provoque l'insomnie.

Principales voies d'éveil dans le cerveau
Systèmes d'excitation ascendants

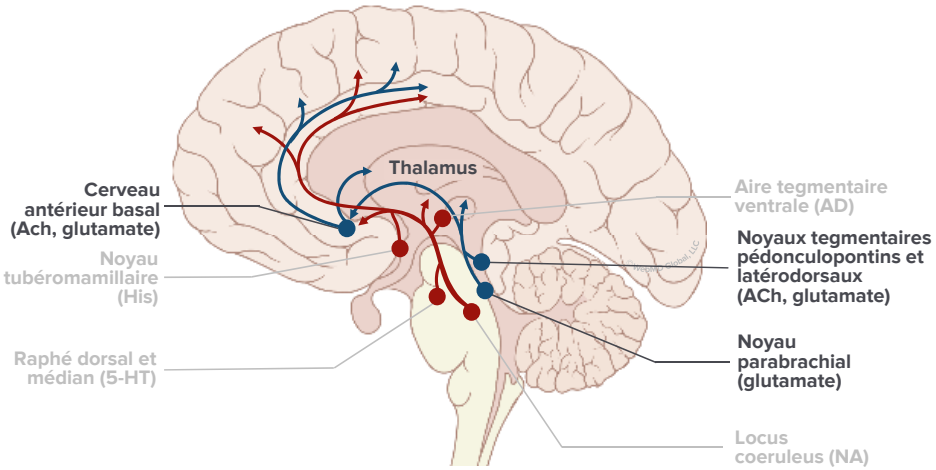


Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Commençons donc avec les principales voies d'excitation du cerveau, qui pourraient bien contribuer à cette hyperexcitation.

Voyons d'abord ce que nous appelons les systèmes d'excitation ascendants, qui peuvent être divisés en 2 grandes catégories. Certains de ces systèmes de neurotransmetteurs fabriquent des neurotransmetteurs monoamines tels que la norépinéphrine, la sérotonine, l'histamine et la dopamine, et ces groupes de cellules se trouvent dans le tronc cérébral. Vous pouvez voir les noms de ces différents noyaux lorsqu'ils sont dispersés du tronc cérébral jusqu'à la partie arrière de l'hypothalamus. Tous ces systèmes sont actifs pendant l'éveil. Ils se projettent tous vers le cortex et les structures plus profondes. On peut tous les considérer comme ayant des effets généralement excitateurs pour aider à activer le cerveau et à le mettre en état de veille.

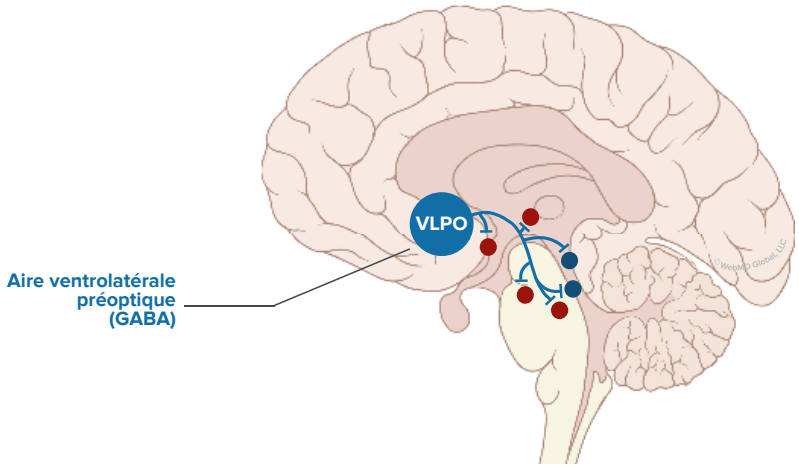
Principales voies d'éveil dans le cerveau
Systèmes d'excitation ascendants



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Certains groupes cellulaires fabriquent aussi l'acétylcholine et d'autres neurotransmetteurs. Le plus connu est le cerveau antérieur basal, qui se projette directement sur le cortex et aide à l'activer. Il existe également des neurones producteurs d'acétylcholine dans le pont, dans la partie supérieure du tronc cérébral. Ceux-ci ne vont pas vers le cortex, mais se projettent vers le thalamus et contribuent à son activation afin de permettre, pendant l'éveil et le sommeil paradoxal, une signalisation active entre le thalamus et le cortex pour aider à produire des états mentaux riches qui sous-tendent ces états comportementaux.

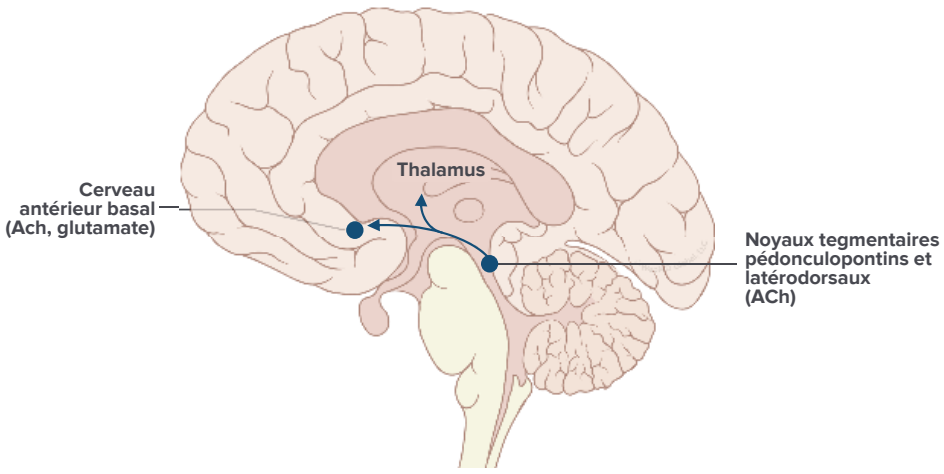
Principales voies d'éveil dans le cerveau
Voies du sommeil non paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Pendant le sommeil non-paradoxal, ces systèmes d'excitation sont inactifs. Nous pensons que certains des groupes de cellules les plus importants ici se trouvent dans l'aire préoptique ; c'est la partie avant de l'hypothalamus. La région du cerveau la plus étudiée s'appelle l'aire ventrolatérale préoptique. Elle utilise le GABA et certains autres neurotransmetteurs pour désactiver tous ces systèmes favorisant l'éveil. On peut donc considérer cela comme l'orchestration de l'inhibition ou de l'inactivation de ces systèmes favorisant l'éveil pour vous aider à vous endormir. Il existe également d'autres groupes de cellules favorisant le sommeil dans le cerveau antérieur basal et d'autres régions du cerveau, mais ces cellules préoptiques sont certainement considérées comme les plus importantes.

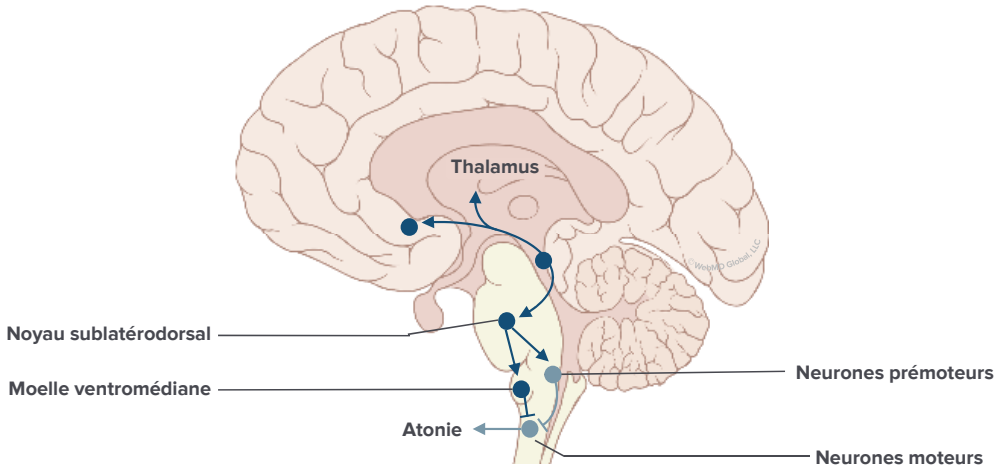
Principales voies d'éveil dans le cerveau
Voies du sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

À ce propos, parlons un peu du sommeil paradoxal. Ce sommeil se caractérise par les rêves et une paralysie des muscles. Nous ne savons pas d'où viennent les rêves, mais ils sont probablement liés à une certaine activation de ces groupes de cellules cholinergiques dans la partie supérieure du pont qui activent le thalamus et, encore une fois, permettent une signalisation thalamocorticale active pendant le sommeil paradoxal, tout comme à l'état de veille.

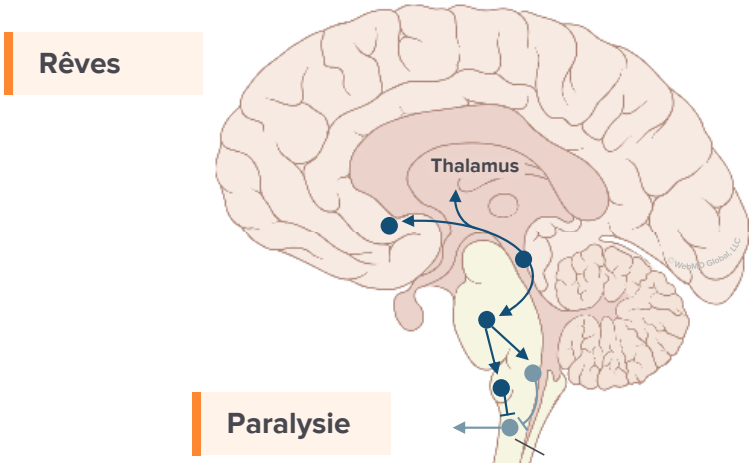
Principales voies d'éveil dans le cerveau
Voies du sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Il y a aussi des projections descendantes qui traversent le noyau dorsal sous-latéral, ainsi que certaines autres régions du cerveau responsables de la paralysie du sommeil paradoxal.

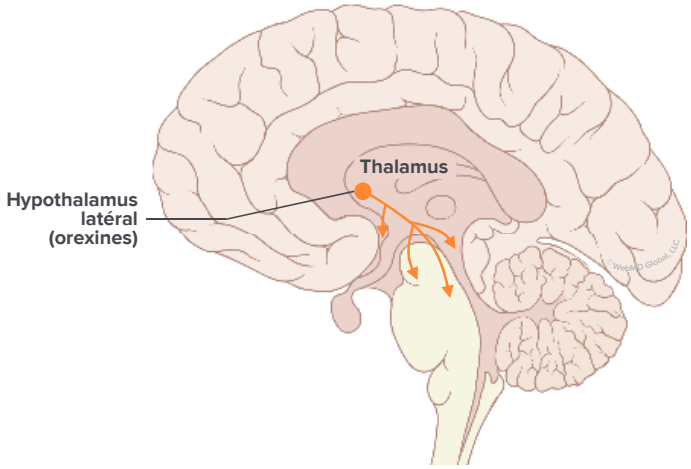
Principales voies d'éveil dans le cerveau
Voies du sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

On obtient ainsi ces deux phénomènes, le rêve et la paralysie musculaire, pendant le sommeil paradoxal.

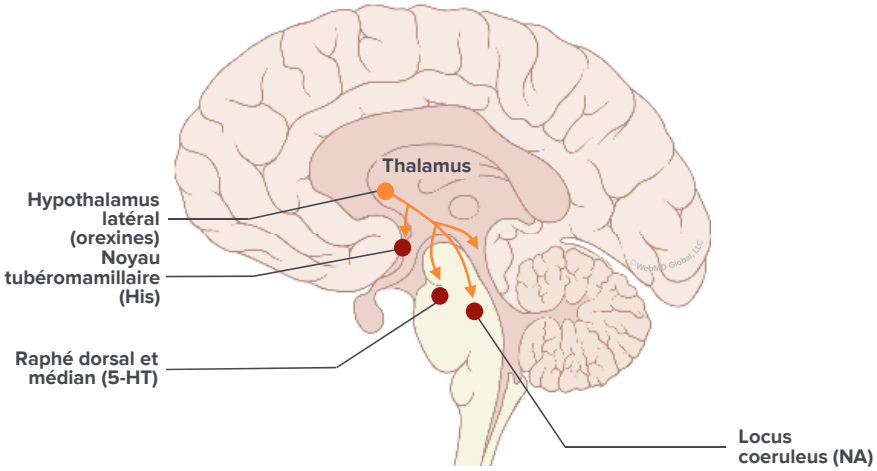
Les orexines activent les régions d'éveil et suppriment le sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

À présent, je souhaiterais vous parler d'un autre neurotransmetteur important : les orexines. Nous les référons au pluriel car il existe 2 peptides, les orexines A et B, et ces peptides ont 2 effets majeurs. D'abord, les peptides activent les régions d'excitation.

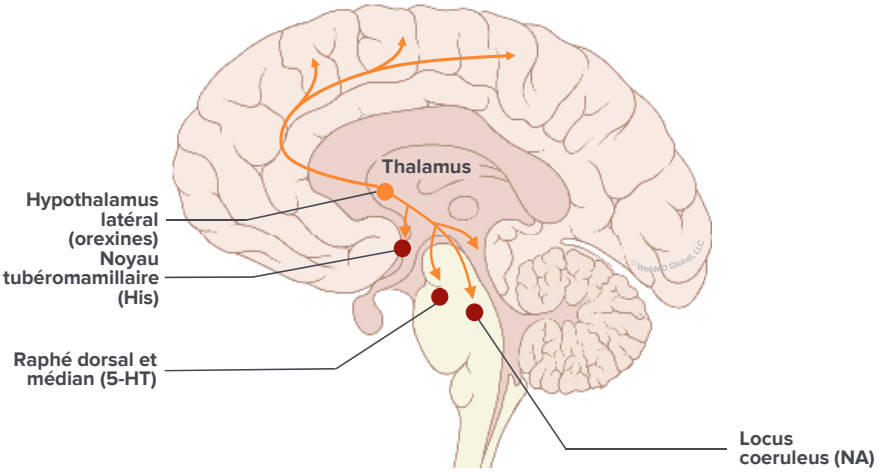
Les orexines activent les régions d'éveil et suppriment le sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Et vous pouvez le voir à travers ces projections descendantes, vers les mêmes régions du cerveau que nous avons évoqué tout à l'heure, qui aident à favoriser l'éveil.

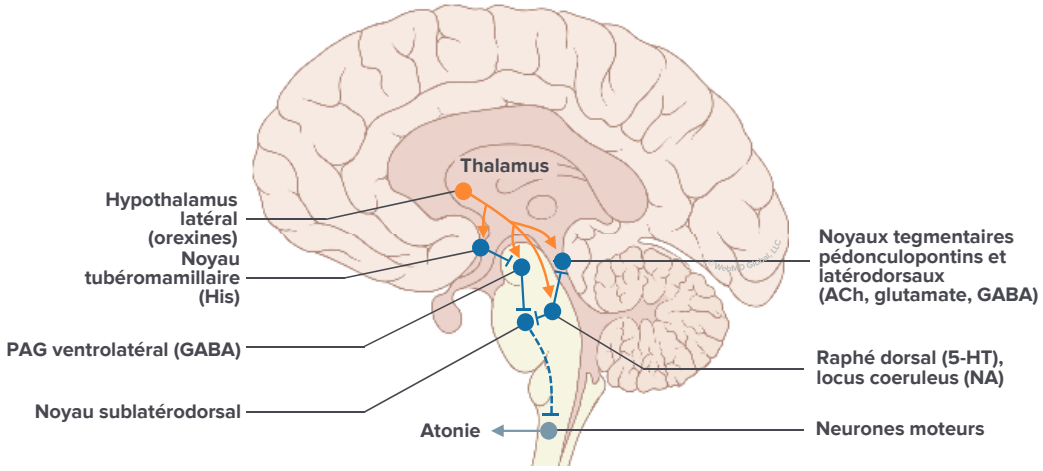
Les orexines activent les régions d'éveil et suppriment le sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Par ailleurs, les orexines ont des projections qui descendent vers le cortex.

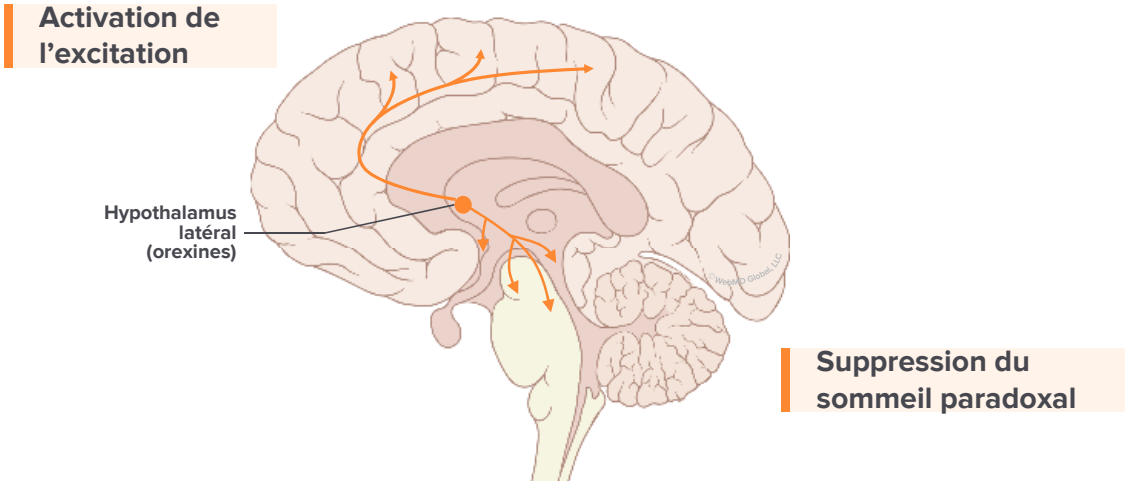
Les orexines activent les régions d'éveil et suppriment le sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Elles suppriment le sommeil paradoxal en activant les régions du cerveau qui inhibent le sommeil paradoxal. Certaines de ces régions devraient vous être familières, par exemple les cellules qui fabriquent la norépinéphrine et la sérotonine, mais il existe également d'autres groupes de cellules inhibant le REM qui sont activés par les orexines.

Les orexines activent les régions d'éveil et suppriment le sommeil paradoxal



Scammell TE et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

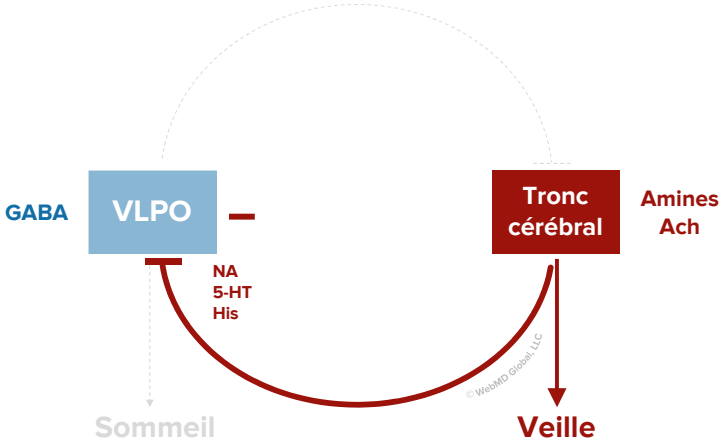
Au final, les orexines ont principalement deux effets. Elles activent les régions de l'excitation, en aidant ainsi à rester éveillé pendant de longues périodes, et elles suppriment le sommeil paradoxal.

Le mécanisme « bistable » contrôle le sommeil et l'éveil

Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Nous pouvons voir ce phénomène de façon schématique pour le résumer à l'essentiel : d'une part, les systèmes favorisant l'éveil qui utilisent des neurotransmetteurs monoamines et de l'acétylcholine pour favoriser l'éveil. De l'autre côté, on a l'aire ventrolatérale préoptique et d'autres groupes de cellules favorisant le sommeil. Et ces deux-là ont une relation mutuellement inhibitrice.

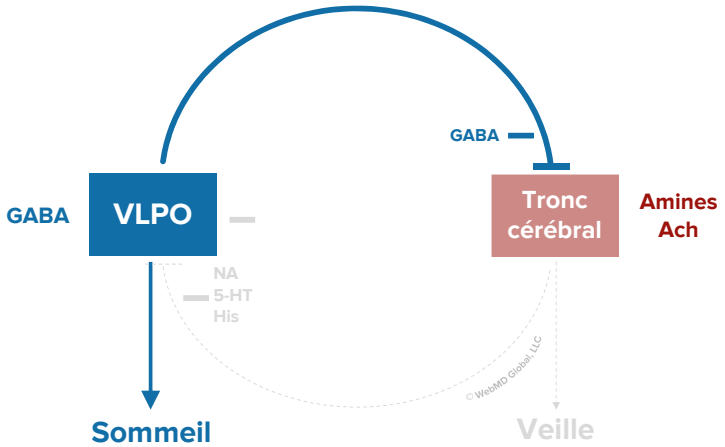
Le mécanisme « bistable » contrôle le sommeil et l'éveil



Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Pendant la veille, les monoamines telles que la norépinéphrine, la sérotonine et l'histamine désactivent toutes les cellules favorisant le sommeil dans l'aire préoptique.

Le mécanisme « bistable » contrôle le sommeil et l'éveil

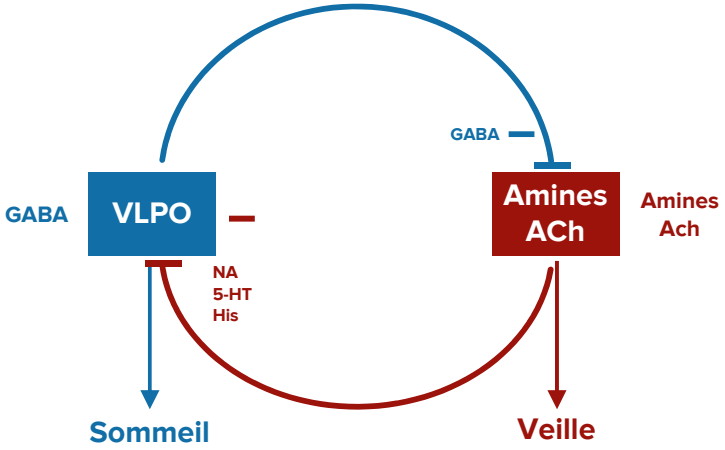


Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Et puis, pendant le sommeil, c'est exactement le contraire qui se produit. Les neurones préoptiques désactivent ces systèmes favorisant l'éveil.

Le mécanisme « bistable » contrôle le sommeil et l'éveil

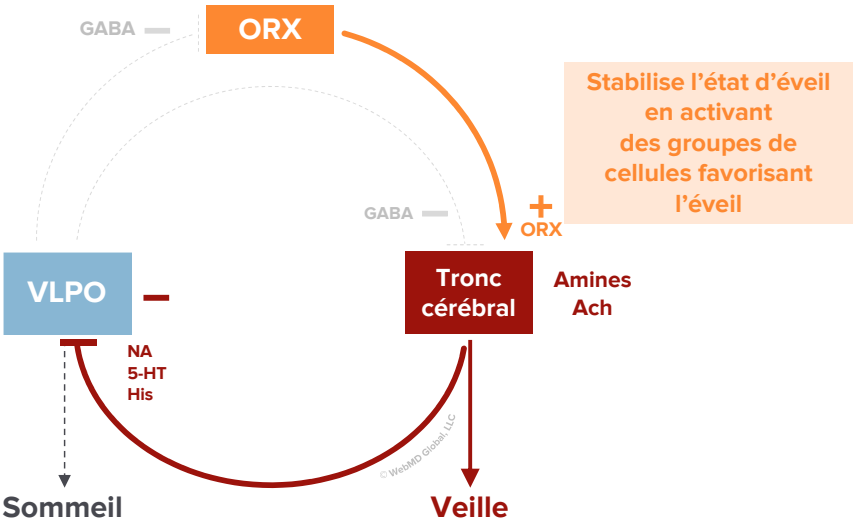
Soit complètement éveillé, soit complètement endormi, car chaque côté inhibe l'autre



Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Et cela permet donc ce que nous appelons une sorte de mécanisme bistable, où lorsque l'on est éveillé, on l'est complètement et quand on dort, on dort complètement parce que chaque côté inhibe l'autre. Il y a pourtant une chose que ce petit circuit n'explique pas tout à fait. Comment peut-on rester éveillé toute la journée, et comment se fait-il que la plupart des gens puissent dormir raisonnablement bien la nuit ?

Les orexines peuvent stabiliser la veille



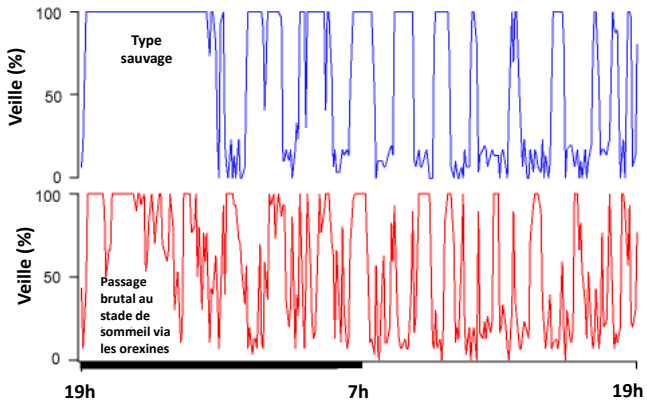
Saper CB et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Et nous pensons qu'à cet égard, les orexines jouent un rôle important, parce qu'elles ont une forte influence excitatrice sur ces groupes de cellules qui favorisent l'éveil. Et nous pensons qu'elles envoient des signaux forts dans certaines de ces régions. Ensuite, pendant le sommeil, les neurones à orexines eux-mêmes sont inhibés par les neurones préoptiques. Ce qu'il faut retenir, c'est que les orexines stabilisent l'état de veille en activant ces autres groupes cellulaires qui le favorisent. Comment la signalisation des orexines affecte-t-elle réellement l'organisation du sommeil ?

Comment la signalisation des orexines affecte-t-elle l'organisation du sommeil ?

- Les souris, les rats et les chiens dont les orexines n'émettent pas de signalisation sont incapables de rester éveillés pendant de longues périodes
- Face à ce constat, des médicaments ont été développés pour bloquer les 2 récepteurs de l'orexine
- On les appelle des « doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine », ou DORA (Dual Orexin Receptor Antagonists).

Le manque d'orexines raccourcit la durée de la veille



DORA, double antagoniste des récepteurs de l'orexine (Dual Orexin Receptor Antagonists). Mochizuki T et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiology. 2006;291:R533-R540.

Voici une bonne représentation graphique de ce qui se passe en l'absence de signalement par les orexines. En haut, on peut voir un enregistrement de sommeil d'une souris de type sauvage en bonne santé. Et en bas, une souris dépourvue d'orexines. On peut voir à quel point ce modèle est fragmenté dans le tracé inférieur où, toutes les quelques minutes, la souris alterne entre le sommeil et la veille. Ce phénomène a lieu pendant les périodes actives et de repos de cette souris. Outre les souris, les rats et les chiens, on a aujourd'hui étudié le manque de signalisation par les orexines chez l'humain, et les personnes affectées ont toutes des difficultés à rester éveillées longtemps. Elles ont aussi tendance à avoir des réveils plus courts même pendant la période de sommeil.

Ces découvertes ont conduit plusieurs entreprises à développer des médicaments bloquant les récepteurs de l'orexine. Ceux-ci sont connus sous le nom de doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine ou DORA.

Effet clinique des antagonistes de l'orexine sur l'organisation du sommeil

Revue systématique et méta-analyse des études cliniques de 4 médicaments DORA : suvorexant, almorexant, filorexant et SB-649868*

Les DORA augmentent le temps de sommeil total chez les participants témoins en bonne santé et chez les personnes souffrant d'insomnie

Ils augmentent également généralement le sommeil paradoxal et raccourcissent la latence pour entrer dans le sommeil paradoxal

Cependant, les DORA se sont avérés avoir peu d'effet sur le sommeil non paradoxal

*Cette analyse n'inclut pas le daridorexant ni le lemborexant.

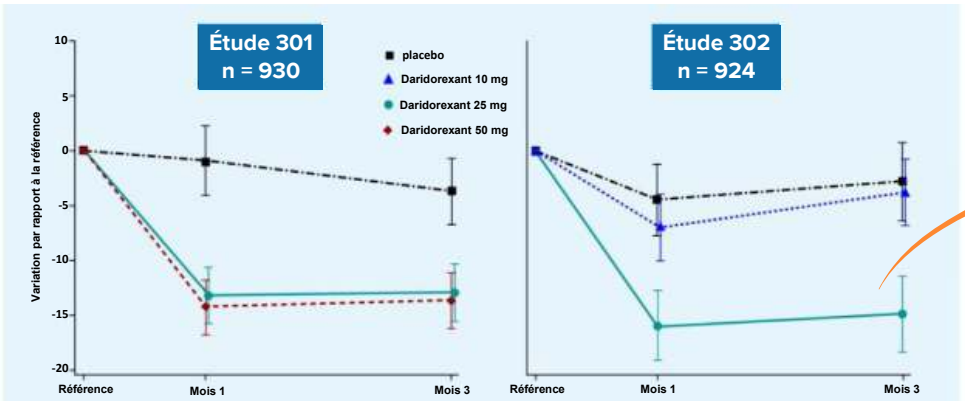
Clark JW et al. Sleep Med Rev. 2020;53:101332.

Voyons à présent quelques données cliniques sur la façon dont ces antagonistes de l'orexine affectent réellement l'organisation du sommeil. Lors des revues systématiques des études cliniques sur les antagonistes des récepteurs de l'orexine, on constate généralement que ces médicaments augmentent le temps de sommeil total, tant chez les témoins sains que chez les personnes souffrant d'insomnie. Ces médicaments ont aussi tendance à raccourcir le temps de latence précédant le sommeil paradoxal. Après l'endormissement, combien de temps faut-il pour entrer réellement dans un sommeil paradoxal ? Ce délai s'avère souvent plus court chez les gens prenant un médicament DORA. Certaines études ont également montré une augmentation de la quantité de sommeil paradoxal, bien que ce résultat semble un peu moins cohérent.

Le Daridorexant réduit la latence du sommeil paradoxal

Deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle, versus placebo chez des personnes souffrant d'insomnie (N = 1 854)

Changement de MMC, par rapport à la référence et dans le temps, du sommeil persistant au premier épisode de sommeil paradoxal



Réduction de la latence au sommeil paradoxal par rapport au placebo

Adultes et personnes âgées souffrant d'insomnie modérée ou sévère (DSM-5) avec un temps de sommeil total < 7 h, une latence d'endormissement ≥ 20 min et un réveil après le début du sommeil ≥ 30 min

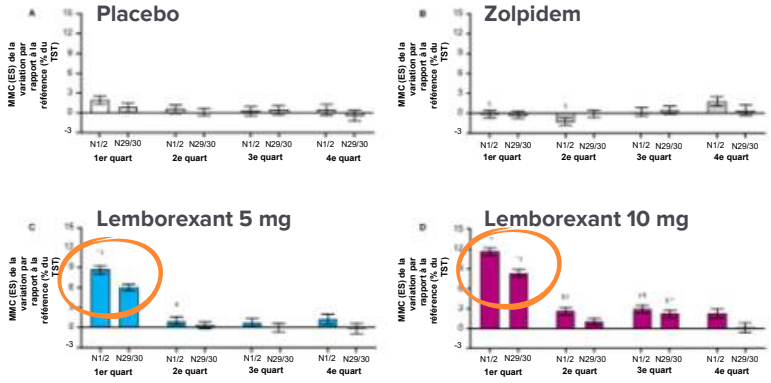
Zammit G et al. Virtual SLEEP Annual Meeting 2021. Extrait 344.

Prenons un exemple avec l'un de ces DORA, le daridorexant. Lors de deux grandes études sur des personnes souffrant d'insomnie, le daridorexant s'est avéré réduire la latence du sommeil paradoxal de manière dose-dépendante.

Augmentation de la proportion, en pourcentage, de sommeil paradoxal dans le temps de sommeil total au cours du premier quart avec le lemborexant

Étude croisée de phase 2, randomisée, en double aveugle, versus placebo chez des personnes âgées souffrant d'insomnie (N = 58)

Changement, par rapport à la référence et en pourcentage, de la proportion de sommeil paradoxal du temps de sommeil total



Zammit G et al. Virtual SLEEP Annual Meeting 2021. Abstract 336; ClinicalTrials.gov. NCT02841709.

La proportion (%) de sommeil paradoxal a augmenté, par rapport à la référence, avec le lemborexant dans le premier quart de la nuit, et est restée inchangée avec le placebo et avec le zolpidem

- **Population : femmes de ≥ 55 ans et hommes de ≥ 65 ans souffrant d'insomnie (DSM-5) et un réveil après l'endormissement ≥ 60 min**

Le lemborexant, un autre double antagoniste des récepteurs de l'orexine, montre une augmentation du sommeil paradoxal, mais cet effet apparaît principalement dans la première partie de la nuit, lorsque les niveaux de médicament sont selon toute vraisemblance à leur pic. Remarquez aussi qu'avec le placebo, il n'y a aucun changement par rapport au niveau de référence dans la quantité de sommeil paradoxal en proportion (pourcentage) du temps de sommeil total.

Les benzodiazépines et autres médicament-Z, comme le zolpidem, ont également très peu d'effet sur le sommeil paradoxal : on peut voir cette augmentation de la quantité de sommeil paradoxal sur le graphique du bas. C'est principalement dans le premier quart de la nuit et peut-être un peu dans les derniers quarts, mais l'effet est si faible qu'il n'a pas de grande conséquence.

L'augmentation de la quantité de sommeil paradoxal s'explique sans doute surtout par ce raccourcissement de la latence avant le début du sommeil paradoxal. On entre ainsi plus rapidement dans le sommeil paradoxal et il y a davantage de REM au cours de ce premier quart.

Les périodes de longs éveils nocturnes ont été réduites avec Suvorexant

Deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle, versus placebo chez des personnes souffrant d'insomnie (N = 1 518)

- **Moins de réveils longs et moins de temps passé en réveils longs (> 2 min) avec le suvorexant qu'avec le placebo**
- **Plus de temps passé en réveils brefs (≤ 2 min) avec le suvorexant qu'avec le placebo**
- **Ces observations semblent avoir été associées à une amélioration subjective de la qualité du sommeil**
- **Nombre total de réveils similaires avec le suvorexant et le placebo, ce qui suggère la présence d'un seuil normal de réveils**

- **Population : adultes souffrant d'insomnie**
- **Suvorexant : 15 mg à 40 mg**

Svetnik V et al. Sleep. 2017;41; ClinicalTrials.gov. NCT01097616; ClinicalTrials.gov. NCT01097629.

Nous avons vu tout à l'heure comment les orexines permettent de rester éveillé pendant de longues périodes. L'un des autres aspects intéressants de ces doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine est qu'ils semblent réduire le temps passé dans de longs réveils pendant la nuit. Dans une analyse de 2 essais cliniques, les personnes traitées avec le DORA suvorexant ont eu moins de réveils longs pendant la nuit que celles ayant reçu un placebo. Dans l'ensemble, ces personnes ont passé plus de temps en réveils brefs qui ont duré moins de 2 minutes plutôt que sur des réveils prolongés. Bonne nouvelle, cela semble être associé à une amélioration subjective de la qualité du sommeil, peut-être parce que l'on a moins de chances de se souvenir d'un réveil bref.

Fait intéressant, avec ce médicament DORA, le nombre total de réveils était à peu près le même. Cela suggère que le seuil pour se réveiller du sommeil est probablement assez normal, mais la capacité à se rendormir est meilleure, et il y a moins de longs réveils.

Médicaments ciblant l'orexine et organisation du sommeil
Implications cliniques

Les DORA fournissent aux cliniciens de nouveaux outils pour aider les patients souffrant d'insomnie

L'antagonisme de l'orexine est un mécanisme d'action intéressant

- **Peut éviter certains effets indésirables des médicaments traditionnels contre l'insomnie**
- **Combat l'hyperexcitation souvent observée chez les personnes souffrant d'insomnie**

Treves N et al. Age Ageing. 2017;47:201-208.

D'un point de vue clinique, qu'est-ce que tout cela signifie ? Ces doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine offrent aux cliniciens de nouveaux outils pour aider les patients souffrant d'insomnie. Leur mécanisme d'action unique est intéressant car il pourrait permettre d'améliorer le sommeil sans certains des effets secondaires qui peuvent survenir avec les médicaments classiques favorisant le sommeil.

Plus tôt, nous avons évoqué le fait que les personnes souffrant d'insomnie avaient une hyperexcitation, et si la signalisation améliorée des orexines y contribue, alors les DORA pourraient aider à contrer cette hyperexcitation et permettre le sommeil.

Médicaments ciblant l'orexine et organisation du sommeil
Implications cliniques

Les DORA fournissent aux cliniciens de nouveaux outils pour aider les patients souffrant d'insomnie

L'antagonisme de l'orexine est un mécanisme d'action intéressant

- **Peut éviter certains effets indésirables des médicaments traditionnels contre l'insomnie**
- **Combat l'hyperexcitation souvent observée chez les personnes souffrant d'insomnie**

Peut s'avérer utile pour certaines populations de patients

- **Patients âgés**
- **Patients ayant des antécédents de toxicomanie**

Treves N et al. Age Ageing. 2017;47:201-208.

Par ailleurs, nous savons que les sédatifs et les médicaments-Z augmentent le risque de chutes et de confusion mentale chez les personnes âgées, mais comme les DORA n'ont aucun effet direct sur la signalisation GABA, ces problèmes pourraient s'avérer moins fréquents avec les DORA.

De plus, un clinicien qui hésite à administrer une benzodiazépine ou un médicament-Z à un patient souffrant d'insomnie ayant des antécédents de toxicomanie se montrera peut-être moins partagé en ce qui concerne un DORA, car avec ce que nous savons de la signalisation des orexines, on s'attendra certainement à un risque d'abus moindre avec le DORA. À ce jour, le fait que les DORA soient vraiment plus sûrs reste à déterminer, mais leur nouveau mécanisme d'action laisse penser qu'ils pourraient s'avérer particulièrement utiles dans certaines populations.

Conclusions

- **Les orexines favorisent normalement l'éveil et suppriment le sommeil paradoxal**
- **Les DORA bloquent la signalisation de l'orexine, augmentent le temps de sommeil total et raccourcissent généralement la latence au sommeil paradoxal**
- **La signalisation normale des orexines favorise de longues périodes d'éveil, et les antagonistes des récepteurs de l'orexine peuvent améliorer le sommeil en bloquant cet effet, ce qui aide la pulsion de sommeil naturelle à se déclencher et permet aux utilisateurs de se rendormir plus rapidement.**

En conclusion, nous avons expliqué comment les orexines favorisent l'éveil en conditions normales, aident à rester éveillé pendant de longues périodes et exercent un effet suppresseur sur le sommeil paradoxal. Nous avons aussi expliqué comment les doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine, les DORA, bloquent la signalisation des orexines. Ils peuvent augmenter le temps de sommeil total, et ils raccourcissent généralement la latence précédant le sommeil paradoxal. La signalisation normale des orexines favorise de longues périodes d'éveil et les DORA améliorent probablement le sommeil en bloquant cet effet, ce qui aide le sommeil naturel à se déclencher et les utilisateurs à se rendormir plus rapidement.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Merci d'avoir participé à cette activité.

Merci beaucoup pour votre attention. Veuillez continuer et répondre aux questions qui suivent et remplir l'évaluation.

Avertissement

Ce document est fourni uniquement à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/973559

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC