

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

ANNEE 2017 N° 283

**SOMMEIL ET ADDICTIONS :
DES INTERACTIONS BIDIRECTIONNELLES**

*Analyse de l'impact de certaines substances
(tabac, cannabis, cocaïne et amphétamines)
et propositions de prise en charge*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **5 octobre 2017**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
Mylène MOREAU
Née le 10/08/1988 à Nevers (58)

Sous la direction du Docteur Alain NICOLAS

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

ANNEE 2017 N° 283

**SOMMEIL ET ADDICTIONS :
DES INTERACTIONS BIDIRECTIONNELLES**

*Analyse de l'impact de certaines substances
(tabac, cannabis, cocaïne et amphétamines)
et propositions de prise en charge*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **5 octobre 2017**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
Mylène MOREAU
Née le 10/08/1988 à Nevers (58)

Sous la direction du Docteur Alain NICOLAS

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Composition du jury

Directeur de thèse

Docteur Alain NICOLAS

Président de jury

Professeur Nicolas FRANCK

Membres du jury

Professeur Georges BROUSSE

Professeur Alain MOREAU

Professeur Mohammed SAOUD

Docteur Philippe JOUBERT

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Alain NICOLAS, un directeur de thèse GÉNIAL, aux petits soins, avec qui l'élaboration de ce travail a été un réel plaisir. Merci de vous être rendu si disponible, merci pour tous vos précieux conseils, merci d'être si passionné et passionnant, merci pour votre gentillesse, merci pour vos encouragements et aide indispensables dans certaines situations d'urgence, merci pour TOUT. Je n'aurai qu'un seul regret : ne jamais avoir été votre interne pour pouvoir apprécier plus longuement votre finesse d'esprit. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de donner de votre temps pour juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous y avez porté. Merci pour votre soutien dans l'urgence. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Georges BROUSSE, je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury malgré la distance. Je vous dois tout particulièrement mon retour en pays auvergnat en novembre prochain. Merci d'avoir rendu cela possible. J'ai hâte de pouvoir travailler avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Mohammed SAOUD, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Alain MOREAU, je vous remercie infiniment d'avoir pu vous libérer et de bien vouloir poser un regard attentif à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe Joubert, un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Philippe, je suis très honorée que tu fasses partie de cette aventure. Merci de m'avoir accompagnée avec beaucoup de sérénité et de réassurance au cours de ce semestre, c'est un plaisir de travailler avec toi. J'ai appris à discerner l'esprit clinique affûté derrière ce calme apparent qui te caractérise. Tu es un peu mon « objet contra-phobique » de ce grand jour comme tu le dis si bien ! Je suis également très honorée d'avoir assisté à la naissance de l'hôpital de jour, ton « bébé », et d'en avoir fait partie (même partiellement !). En espérant que nos routes d'addictologues se recroisent un jour.

Aux deux personnes les plus chères à mes yeux et à qui je dédie cette thèse : mes parents. Maman merci pour ton optimisme à toute épreuve et ta force de caractère, Papa merci pour tes paroles réconfortantes qui me vont à chaque fois droit au cœur. Merci pour votre soutien indéfectible, merci d'avoir cru en moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Je ne serais pas arrivée jusqu'ici sans vous. Je vous aime.

A tous mes proches, ma famille, les copains d'un peu partout en France pour m'avoir soutenue, supportée et accompagnée dans de folles soirées tout au long de ces années. Merci tout d'abord au noyau dur, le groupe des 6 : Dior pour ton sourire à toute épreuve, nos soirées endiablées et nos voyages, Maëlle ma petite bretonne clermontoise néo-poitevine préférée, Julia mon maître à penser, Anne-Sophie ma petite marmotte délurée et MC la baroudeuse, loin des yeux mais pas loin du cœur.

A Céline, ma sudiste préférée, la plus ancienne, la plus ancrée, toujours bronzée et le sourire aux lèvres.

A Anne, Sonia, Laura, Coline, Lucile, Elena et à tous mes amis de l'externat de Clermont-Ferrand chers à mon cœur qui sont trop nombreux pour les citer et qui, j'en suis certaine, ne m'en voudront pas. Ce sera un réel plaisir de vous retrouver.

A Cécile et Marianne, mes deux super colocs depuis bientôt trois ans, qui auront été l'essentiel de ma vie sociale pendant quelques semaines. Un grand merci du fond du cœur pour votre soutien les filles. Vous allez me manquez.

Aux copains de Nevers, qui ont migré un peu partout en France : Toulouse, Clermont-Ferrand, Dijon, Narbois (merci Coco & JB pour ce week-end détente à la campagne entre deux chapitres de thèse), c'est un plaisir de se revoir à chaque fois.

A l'équipe soignante du service Gravenoire du CHU de Clermont-Ferrand avec qui j'ai grandement apprécié travailler l'été dernier et qui a été pour moi une seconde famille.

Au service d'addictologie et du CSAPA de la Croix-Rousse, où a eu lieu la confirmation de mon attrait pour l'addictologie. Au Dr DAVID, au Dr AUGUSTIN-NORMAND, au Dr LACK, au Dr LEJEUNE, au Dr DUVERNAY, au Dr BERGER-VERGIAT, à Lucile, Delphine, Frédéric, Clara, Serge, Claudie, Manon et Claire, sans oublier les secrétaires les plus cools Malika, Florence et Magali (big up à Malika et Magalie pour votre aide informatique...je ne maîtrise pas encore bien la bête).

A l'équipe soignante du service d'addictologie A2 de l'hôpital de la Croix Rousse pour leur aide dans la distribution des questionnaires.

A tous mes maîtres de stage et chefs de service que j'ai croisés tout au long de mon internat qui m'auront permis d'évoluer dans le domaine de la psychiatrie et de l'addictologie : Dr MATIKOLA, Dr BLETTERY, Dr BIED (maman Clémence), Dr SEROT, Dr PITANCE, Dr LEVRAT-NOEL, Dr ROLAND-COTTON. Une pensée toute particulière pour Dr SCHMIDT, qui a vu naître la petite flamme d'addictologue qui sommeillait en moi. Merci pour votre chaleur, votre générosité et vos judicieux conseils.

A tous ceux qui me feront l'honneur de leur présence le jour de ma soutenance.

RESUME

Un sommeil de bonne qualité constitue un facteur important de protection de l'état de santé. Inversement, des perturbations du sommeil peuvent être responsables de conséquences négatives sur le fonctionnement de l'organisme et du psychisme. Parmi les perturbateurs potentiels, on retrouve la consommation de substances, pouvant se décliner d'un usage récréationnel à une addiction.

Sommeil et addictions développent des liens bidirectionnels, notamment au niveau neurophysiologique, clinique et épidémiologique.

Nous nous sommes intéressés à l'effet du tabac, du cannabis, de la cocaïne et des amphétamines sur le sommeil.

Nous proposons une prise en charge adaptée des troubles du sommeil chez les sujets dépendants sous le nom de REM 3S : **R**épérer les troubles du sommeil, **E**duquer le patient à une hygiène correcte de sommeil grâce à des méthodes cognitivo-comportementales et **M**otiver le patient dans sa démarche grâce à l'entretien motivationnel. Parallèlement, nous proposons une re**S**ynchronisation du rythme veille/sommeil pendant **3** semaines (protocole utilisé en routine), une **S**tabilisation du rythme pendant **3** mois, puis un **S**uivi pendant **3** ans (pas de protocole validé).

Un protocole associant sevrage hospitalier d'une ou plusieurs substances et resynchronisation serait intéressant à mettre en place afin d'observer l'évolution de la qualité de sommeil et des caractéristiques de l'addiction (craving, temps passé sans consommer) au long cours.

Liste des abréviations

5HIAA : 5 Hydroxy Indol Acetic Acid
5HT : 5 Hydroxy Tryptamine (Sérotonine)
ACTH : Adréno CorticoTropic Hormone
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AMPA : Amino 3 hydroxy 5 Méthylisoazol 4 Propionate
AMT : Anxiety Management Training
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test
CAST : Cannabis Abuse Screening Test
CBD : Cannabidiol
CCQ : Cocaine Craving Questionnaire
COF : Cortex Orbito-Frontal
CPF : Cortex Pré Frontal
CRF : Corticotropin Releasing Factor
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DAT : Dopamine Transporter
DORA : Dual Orexin Receptor Antagonist
DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders
EEG : ÉlectroEncéphaloGramme
EM : Entretien Motivationnel
EMG : ÉlectroMyogramme
EOG : Électro OculoGramme
ESS : Epworth Sleepiness Scale
ETP : Éducation Thérapeutique
FDA : Food and Drug Administration
GABA : Gamma AminoButyric Acid
GH : Growth Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
Hcrt 1et 2 : Hypocrétines 1 et 2
HL : Hypothalamus Latéral
Hz : Hertz
IL : InterLeukine

IMC : Indice de Masse Corporelle
Inpes : Institut national de prévention et d'éducation à la santé
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
LDT : Latéro Dorsal Tegmental Nucleus
MCQ-SF : Marijuana Craving Questionnaire-Short Form
MAST : Michigan Alcohol Screening Test
MDA : 3,4-MéthylèneDioxy-Amphétamine
MDE : 3,4-MéthylèneDioxy-N-Ethylamphétamine
MDMA : 3,4-MéthylèneDioxy-Méthamphétamine
MSI : Marijuana Screening Inventory
MPJ : Mouvements Périodiques de Jambes
NET : Noradrénaline Transporter
NOS : Nitric Oxid Synthase
NPY : NeuroPeptide Y
NREM : Non Rapid Eye Movement
NSC : Noyaux Supra Chiasmiques
OCDS : Obsessive-Compulsive Drinking Scale
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
OX1 : Récepteur à orexine 1
OXA et B : Orexines A et B
POMS : Profile Of Mood Score
PPT : Pedunculo pontine Tegmental Nucleus
PRL : Prolactine
PSG : PolySomnoGraphie
PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index
REM : Rapid Eye Movement
SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCQ-SF : Tobacco Craving Questionnaire-Short Form
THC : Téta Hydro Cannabinol
TNF : Tumor Necrosis Factor
TNS : Traitement Nicotinique de Substitution

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TSO : Traitement Substitutif aux Opiacés

TST : Temps de Sommeil Total

SE : Sleep Efficiency

SP : Sommeil Paradoxal

VMAT-2 :Vesicular Monoamine Transporter 2

VLPO : noyau Ventro-Latéral Pré-Optique

Liste des figures

Figure 1 : EEG de veille calme.....	20
Figure 2 : EEG d'éveil, yeux fermés.....	20
Figure 3 : EEG Stade 1.....	21
Figure 4 : EEG Stade 1 (2).....	21
Figure 5 : EEG stade 2.....	22
Figure 6 : Stade 2.....	22
Figure 7 : EEG de sommeil lent profond.....	23
Figure 8 : Sommeil lent profond.....	23
Figure 9 : EEG sommeil paradoxal.....	24
Figure 10 : Sommeil paradoxal.....	24
Figure 11 : Hypnogramme normal.....	29
Figure 12 : Modifications des stades de sommeil en fonction de l'âge.....	30
Figure 13 : Organisation schématique de la mémoire à long terme.....	34
Figure 14 : Synthèse de cortisol en fonction du sommeil.....	35
Figure 15 : Synthèse de GH en fonction du sommeil.....	36
Figure 16 : Sécrétion de GH en fonction de l'âge.....	36
Figure 17 : Synthèse de TSH en fonction du sommeil.....	37
Figure 18 : Synthèse de PRL en fonction du sommeil.....	37
Figure 19 : Glycémie en fonction du sommeil.....	38
Figure 20 : Frederic Bremer.....	42
Figure 21 : L'expérience de cerveau isolé de Bremer.....	43
Figure 22 : L'expérience d'encéphale isolé de Bremer.....	43
Figure 23 : Différents signaux activant la production d'orexine et les effets de celle-ci....	49
Figure 24 : Circuit neuronal d'analyse de la valence émotionnelle d'un stimulus.....	55
Figure 25 : Circuit neuronal de la récompense.....	58
Figure 26 : Neurobiologie des comportements addictifs.....	67
Figure 27 : Latence d'endormissement chez les fumeurs et les non-fumeurs.....	72
Figure 28 : Hypnogrammes de patients abstinents de cocaïne à 10h d'abstinence, 2,5 jours et 2,5 semaines.....	81

Figure 29 : Fragmentation du sommeil induite par une prise unique de MDE.....	84
Figure 30 : Illustration de l'hypersomnie dans les premiers jours de sevrage en amphétamines, suivie d'une période d'insomnie, versus sujets contrôles.....	87
Figure 31 : Évolution du PSQI lors d'un sevrage en méthamphétamine chez 90 patients.....	89
Figure 32 : Prévalence de l'insomnie chronique selon l'âge et le sexe.....	108
Figure 33 : Principaux facteurs d'insomnie en France, Allemagne, Italie et Royaume-Uni.....	110

Table des matières

I. <u>Addiction et sommeil : des interactions bidirectionnelles</u>	5
A. Lien entre troubles du sommeil, usage de substances et addiction	7
B. Impact des troubles du sommeil sur la qualité de vie des sujets présentant une addiction	9
C. Troubles du sommeil, craving et rechute : quel lien ?	10
D. La prise en charge de l'addiction sur les troubles du sommeil : quel impact ?	11
E. Impact de la prise en charge du sommeil sur l'addiction	11
F. Hypothèses concernant les liens bidirectionnels entre addiction et troubles du sommeil	13
1. L'hypothèse du système à orexine	13
2. L'hypothèse des rythmes circadiens	14
3. L'impact des troubles du sommeil sur le craving	15
II. <u>Aspects neurophysiologiques</u>	16
A. Le sommeil normal : de la clinique à la neurobiologie	17
1. Historique	17
2. Electrophysiologie clinique du sommeil normal	19
a. Stades de sommeil	20
b. Déroulement d'une nuit de sommeil	25
c. Facteurs modifiant la distribution des stades	29
d. Dynamique du sommeil	31
3. Fonctions du sommeil	33
4. Neurophysiologie du sommeil	41
a. Historique	41
b. Genèse de l'éveil	44
c. Genèse du sommeil	50

B. Neurobiologie des addictions.....	53
1. Neurobiologie des comportements.....	54
2. L'addiction : un dérèglement du circuit de la motivation et des apprentissages.....	57
3. L'altération de la balance des systèmes de stress et antistress.....	59
4. Un problème d'apprentissage.....	62
5. Une perte du contrôle.....	63
6. Chronologie des dysfonctionnements.....	64
7. Les différents stades de l'addiction.....	64
8. En résumé.....	66
C. Caractérisation polysomnographique des troubles du sommeil lors de la prise de substance (aiguë ou chronique).....	68
1. Tabac.....	68
a. <i>Consommation aiguë</i>	68
b. <i>Consommation chronique</i>	69
c. <i>Sevrage</i>	73
d. <i>Traitement nicotinique de substitution</i>	75
e. <i>Pour résumer</i>	76
2. Cannabis.....	77
a. <i>Consommation aiguë</i>	77
b. <i>Consommation chronique</i>	77
c. <i>Sevrage</i>	78
d. <i>Pour résumer</i>	78
3. Cocaïne.....	79
a. <i>Consommation aiguë</i>	79
b. <i>Consommation chronique</i>	79
c. <i>Sevrage</i>	79
d. <i>Pour résumer</i>	81
4. Amphétamines	82
a. <i>Consommation aiguë</i>	83
b. <i>Consommation chronique</i>	86
c. <i>Sevrage</i>	86
d. <i>Pour résumer</i>	90
D. Psychopharmacologie des interactions entre sommeil et drogues.....	91
1. Tabac.....	91
2. Cannabis.....	93
3. Cocaïne.....	93
4. Amphétamines.....	94

III. Aspects épidémiologiques	97
A. Nouveautés sur les addictions dans le DSM 5	98
B. Données épidémiologiques	101
1. Epidémiologie des troubles liés à l'usage de substance en France	101
2. Epidémiologie des troubles du sommeil en France	106
3. Epidémiologie des plaintes de sommeil chez les patients dépendants	112
a. Comorbidités psychiatriques et addiction	117
b. Perception de la consommation et stigmatisation	119
C. Illustration par une enquête descriptive	121
IV. Recommandations et conduite à tenir devant une plainte de sommeil chez un patient dépendant	126
A. Repérer	127
1. Devant quels symptômes ?	127
2. Comment ?	128
a. Le PSQI	128
b. L'ESS	128
c. L'agenda de sommeil	129
3. Quand ?	129
B. Eduquer	129
1. L'éducation thérapeutique	129
2. L'hygiène du sommeil et les traitements comportementaux et cognitifs	131
a. L'hygiène du sommeil	132
b. L'hygiène de la veille	133
c. Les méthodes de relaxation	136
d. La désensibilisation systématique	137
e. Le contrôle du stimulus	137
f. La restructuration cognitive	139
g. L'intention paradoxale	140
h. La restriction du temps passé au lit	140
i. Une thérapie cognitivo-comportementale multifacettes	141
j. Résultats	142

C. Motiver.....	144
D. 3S : Synchroniser, Stabiliser, Suivre.....	146
1. Synchroniser.....	146
a. <i>Programme de resynchronisation</i>	146
b. <i>La lumninothérapie</i>	147
c. <i>La mélatonine</i>	148
d. <i>Les thérapeutiques médicamenteuses</i>	148
2. Stabiliser et Suivre.....	150
V. <u>Conclusion</u>	152
VI. <u>Annexes</u>	156
- <i>Annexe 1 : PSQI</i>	177
- <i>Annexe 2 : ESS</i>	163
- <i>Annexe 3 : Agenda de sommeil</i>	164
- <i>Annexe 4 : Protocole de resynchronisation du rythme veille/sommeil</i>	166
VII. <u>Bibliographie</u>	168

PARTIE I :
Addiction et sommeil : des interactions
bidirectionnelles

I. Addiction et sommeil : des interaction bidirectionnelles

De nombreux travaux ont démontré l'impact fondamental qu'a le sommeil sur la santé, le bien-être et l'équilibre physique et psychologique, et ce, à tous les âges de la vie. Un sommeil de bonne qualité constitue un facteur important de protection de l'état de santé. Inversement, des perturbations du sommeil peuvent être responsables de conséquences négatives sur le fonctionnement de l'organisme et du psychisme et, par conséquent, sur la vie socio-professionnelle. Parmi les perturbateurs potentiels, on retrouve la consommation de substances, pouvant se décliner d'un usage récréationnel à une addiction.

Addiction et sommeil sont intimement liés. Quel patient dépendant n'a jamais souffert de trouble du sommeil ? Combien en viennent à consommer des produits afin d'échapper à leur insomnie ? Ou afin d'éviter une somnolence diurne gênante ?

Nous allons montrer que les liens unissant troubles du sommeil et addiction sont bidirectionnels : l'apparition d'un trouble du sommeil peut entraîner celle d'une addiction, la disparition de l'addiction (sevrage et abstinence) peut entraîner l'apparition d'un trouble du sommeil, enfin, hypothèse que nous serons amenés à défendre, la prise en charge du sommeil peut améliorer l'évolution de l'addiction.

Les troubles du sommeil constituent des plaintes fréquentes et concerneraient 16 à 28% de la population française (1). Ces plaintes seraient d'autant plus fréquentes chez les individus faisant usage de substances, notamment d'alcool : entre 36% et 72% des patients souffrant d'alcoolodépendance présentent des troubles significatifs du sommeil. Dans une étude de 2007 (2), 90% des alcoolodépendants présentaient des troubles du sommeil et 69% de patients alcooliques en sevrage souffraient toujours de perturbations du sommeil dans une étude de 2014 (3). Les troubles du sommeil peuvent avoir un impact conséquent sur la qualité de vie et peuvent, entre autre, induire de mauvaises performances intellectuelles (attention, mémoire) et physiques, être générateurs de stress, de symptômes anxieux ou dépressifs, pouvant même aller jusqu'à influencer les relations familiales et sociales des individus (4).

Plusieurs études ont montré une prévalence élevée de plaintes de sommeil chez des sujets

présentant une addiction aux substances (alcool, nicotine, cannabis, cocaïne) (5–8). Les addictions sans substance ont également fait l’objet d’études et une diminution de la qualité du sommeil a été associée à une augmentation de la somnolence diurne chez des sujets présentant un trouble lié aux jeux d’argent dans une étude de 2012 (9). Une étude récente (2014) a également mis en évidence un lien entre addiction à Internet et troubles du sommeil (insomnie et faible qualité du sommeil) (10).

Ainsi, les données disponibles établissent un lien concret entre addiction, avec ou sans substance, et troubles du sommeil. Il semble donc important d’examiner la nature des liens qui unissent cette association et de déterminer leur impact sur le fonctionnement du sujet.

A. Lien entre troubles du sommeil, usage de substances et addiction

Une étude de 2014 a montré que des plaintes de sommeil sont associées à une augmentation de l’usage de tabac, d’alcool et de cannabis chez les adolescents (11). Les auteurs suggèrent que les troubles du sommeil semblent favoriser la consommation de substances dans une volonté d’automédication, soit à visée hypnotique, soit à visée stimulante secondairement à une somnolence diurne excessive engendrée par une qualité de sommeil moindre (12). Une étude de 2015 a montré que, chez les sujets souffrant d’addiction, la consommation de psychotropes et de cannabis était plus élevée chez ceux qui se plaignaient de troubles du sommeil, comparativement à ceux qui n’en signalaient pas. La comparaison entre ces groupes mettait en évidence un profil de sévérité de l’usage d’alcool et des autres substances plus grave lors de la présence de troubles du sommeil associée (13).

D’un autre côté, les substances addictives altèrent la balance homéostatique des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil (acétylcholine, GABA, dopamine, noradrénaline, orexine/hypocrétine) (11). Les troubles du sommeil peuvent donc également être la conséquence directe de l’usage de ces substances (14).

Il est cependant important de différencier les effets aigus, lors d’une prise unique ou récréationnelle de substance, et les effets à long terme sur le sommeil lors d’une consommation chronique et de l’installation d’une dépendance. Cet aspect sera explicité

plus longuement dans un autre chapitre, mais nous pouvons d'ores et déjà dire que les effets varient en fonction de la substance consommée. Des substances psychostimulantes telles que la cocaïne, les amphétamines, la nicotine retardent voire empêchent l'endormissement et induisent chez le consommateur un état d'alerte, favorisant le maintien de l'éveil (7). D'un point de vue quantitatif, plus la sévérité de l'addiction à la nicotine est importante, plus la qualité du sommeil serait altérée (5).

Enfin, des substances prises à visée sédatrice comme l'alcool, les benzodiazépines, le cannabis ou les opiacés induisent, outre une réduction de la latence d'endormissement recherchée, une augmentation de la somnolence diurne, et des perturbations nocturnes tardives (comme des éveils) dues aux symptômes de sevrage (7).

Contrairement aux effets aigus de la prise de substance, variant en fonction de la substance prise, les effets au long cours semblent les mêmes, quelle que soit la substance. Ils entraînent des modifications qualitatives et quantitatives du sommeil dont nous nous efforcerons de faire un exposé exhaustif dans les chapitres suivants (en nous focalisant sur la nicotine, le cannabis, la cocaïne et les amphétamine) (11).

L'arrêt de la consommation de substance, avec son syndrome de sevrage, ainsi que la période d'abstinence qui lui succède sont également accompagnés de perturbations du sommeil (14). Ces troubles du sommeil, principalement à type d'insomnie, semblent très souvent présents lors de la période de sevrage de différentes substances (alcool, tabac, opiacés, benzodiazépines et apparentés) (8). La survenue d'insomnie est, par exemple, décrite chez 36 à 72 % des sujets alcoolodépendants en sevrage, et peut se prolonger de quelques semaines à quelques mois (14). De nombreux troubles du sommeil ont également été décrits lors de l'interruption de consommation de cocaïne. Les paramètres du sommeil s'améliorent à distance du sevrage et au fur et à mesure de l'abstinence (15). Une autre étude présentée lors du meeting annuel du *College on Problems of Drug Dependence* de 2014 allait également dans ce sens en montrant, chez des sujets présentant différentes addictions, l'amélioration objective de la qualité du sommeil par actimétrie, après 12 mois de prise en charge. Par exemple, la latence d'endormissement passait de 15 minutes à T0 à 11 minutes à T12, le temps total d'éveil nocturne passait de 60 minutes à T0 à 51 minutes à T12 (14).

Selon Fatseas et ses collaborateurs, les liens bidirectionnels entre addiction et troubles du sommeil pourraient alors répondre au modèle suivant: l'insomnie conduirait à une consommation accrue de substance dans un but d'automédication. Cette consommation serait elle-même susceptible d'être à l'origine ou d'augmenter les troubles du sommeil préexistants. Insomnie et consommation de substances développeraient donc des interactions réciproques favorisant le développement de l'addiction (14).

L'arrêt prolongé de la consommation de substances semble s'accompagner d'une amélioration des troubles du sommeil, mais cette amélioration prend du temps et la persistance de perturbations du sommeil peut constituer un facteur de risque de rechute et, par la même occasion, un risque d'aggravation des troubles du sommeil (14).

B. Impact des troubles du sommeil sur la qualité de vie des sujets présentant une addiction

Les études s'étant intéressées au lien entre troubles du sommeil et qualité de vie chez des sujets souffrant d'addiction sont peu nombreuses. Une étude publiée dans *The American Journal on Addictions* a mis en évidence une altération de la qualité de vie de sujets avec addiction à une ou plusieurs substances. Cette altération qualitative était liée à la santé des sujets et était très affectée par les troubles du sommeil (13).

Plusieurs études ont montré, chez des sujets ayant une addiction aux opiacés traitée par méthadone, une prévalence élevée de troubles du sommeil, associée à un état psychologique dégradé, une accentuation de la douleur et l'usage de benzodiazépines (16,17). Un traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine semble améliorer ces altérations du sommeil, mais celles-ci demeurent plus importantes qu'en population générale. La durée du traitement, sa posologie et l'usage concomitant de substances apparaissent ne pas avoir d'influence sur l'amélioration de la qualité du sommeil, mais cette amélioration pourrait être mieux expliquée par celle de l'état psychologique des sujets dépendants (18,19).

Ainsi, il semble effectivement exister un lien étroit entre troubles du sommeil et dégradation de la qualité de vie chez des sujets souffrant d'addictions. Cette dégradation pourrait être sous-tendue par l'existence de troubles psychiatriques sous-jacents, qui sont

particulièrement fréquents dans cette population. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la nature et le sens de l'association entre ces différents troubles sont encore mal compris et actuellement discutés.

C. Troubles du sommeil, craving et rechute : quel lien ?

Les perturbations du sommeil semblent donc s'améliorer au fur et à mesure de l'abstinence, mais leur persistance pourrait être associée à un risque plus élevé de rechute. Dans ce domaine, l'addiction à l'alcool a été particulièrement étudiée, et plusieurs études ont montré un lien entre reprise des consommations d'alcool après sevrage et période d'abstinence plus ou moins longue, et perturbations subjectives et objectives de la qualité du sommeil (15,20). Cette association troubles du sommeil / vulnérabilité à la rechute a également été mise en évidence dans une étude s'intéressant aux sujets dépendants au cannabis (21).

Le rôle des perturbations du sommeil sur le processus de rechute pourrait s'expliquer à travers leur impact négatif sur la compliance au traitement du problème addictif (22,23) et la dégradation de l'état psychologique du sujet qui en résulte comme discuté précédemment. Ces perturbations entraîneraient une dégradation de la qualité de vie du sujet dépendant, et pourrait engendrer une moins bonne adhésion au traitement et à la prise en charge proposée, le fragilisant ainsi face au risque de rechute (13). Un lien entre troubles du sommeil et rechute est suggéré par les données récentes. Les conséquences à long terme des altérations du sommeil sur la qualité de vie du patient pourraient expliquer et moduler ce lien (23). D'autres associations similaires ont été également suggérées, comme celle de la douleur et des troubles du sommeil (16), ou encore celle de la douleur et de la rechute pendant ou après un traitement de l'alcoolodépendance (24).

Le lien entre troubles du sommeil et vulnérabilité à la rechute pourrait également être sous-tendu par l'intensité des épisodes de craving (envie irrépressible de consommer). En effet, les troubles du sommeil auraient également une influence sur ce paramètre, et inversement. Il a été suggéré par certains auteurs que les perturbations du sommeil pourraient être de puissants déclencheurs du craving et ainsi précipiter la rechute chez des sujets abstinents (25,26). Du point de vue neurobiologique, l'axe corticotrope (axe

hypothalamo-hypophyso-surrénalien) pourrait être impliqué. En effet, cet axe est contrôlé par les gènes de l'horloge circadienne (27). L'usage chronique de substances peut induire une dérégulation de l'axe corticotrope (25), ce qui est susceptible de produire un état de stress chronique. Cette chronicisation d'un état de stress pourrait à son tour modifier l'expression des gènes de l'horloge circadienne (27). Une étude française récente s'étant intéressée à des sujets dépendants dans leur vie quotidienne, a mis en évidence que l'insomnie (difficultés d'endormissement, éveils nocturnes, réveil précoce) serait prédictive d'un craving de plus forte intensité le jour suivant. Réciproquement, des épisodes de craving de forte intensité pendant la journée étaient associés à une qualité de sommeil diminuée la nuit suivante. Ces résultats suggèreraient l'existence d'un lien bidirectionnel entre craving et troubles du sommeil (28). Mais des études futures considérant ce lien craving – troubles du sommeil sont nécessaires.

D. La prise en charge de l'addiction sur les troubles du sommeil : quel impact ?

Ce sujet n'a été l'objet que de peu d'études jusqu'à présent. Lors du meeting annuel du *College on Problems of Drug Dependence* cité précédemment, des données prospectives récoltées auprès d'un échantillon de sujets dépendants (dépendance à une substance ou dépendance comportementale) montraient que 44 % de ces sujets présentaient une altération du sommeil en début de prise en charge, versus 33 % après 12 mois de prise en charge. Ces données étaient recueillies de manière objective, par un actimètre (23). Une amélioration de la qualité du sommeil chez des sujets dépendants aux opiacés au cours de leur prise en charge addictologique a également été montrée par plusieurs études, mais la qualité du sommeil restait globalement plus altérée qu'en population générale (23).

E. Impact de la prise en charge du sommeil sur l'addiction

Nous avons discuté précédemment des conséquences de la persistance de troubles du sommeil sur la rechute. Les perturbations du sommeil perdurant lors du sevrage et de l'abstinence représentent des facteurs de risque de reconsommation de substance. Cela suggère que cibler ces perturbations lors du sevrage et de l'abstinence pourrait soutenir celle-ci.

Jusqu'à maintenant, peu d'études se sont intéressées à l'impact d'une prise en charge de la qualité de sommeil sur le processus addictif. La plupart d'entre elles se sont intéressées au sevrage d'alcool.

Une étude pilote, menée dans une clinique privée américaine en 2014, suggère l'efficacité d'une intervention spécifique centrée sur le sommeil dans une population souffrant de pathologie duelle, c'est-à-dire de la cooccurrence d'un trouble psychiatrique et d'une addiction. Le nombre de jours sans consommation de substance un mois après l'admission avait considérablement diminué comparativement au mois précédant l'hospitalisation. Les résultats étaient significatifs pour les utilisateurs d'alcool (1,1 jour versus 12,7 jours), de cannabis (2,1 jours versus 8,7 jours), d'héroïne (0,3 jour versus 8,7 jours), et d'autres opiacés (1,3 jours versus 9,3 jours). Les résultats n'étaient pas significatifs pour les utilisateurs de cocaïne et d'amphétamines, qui, et ceci est à relever, sont des psychostimulants. Le « groupe sommeil » était libre d'accès, se déroulait tous les soirs. Les patients commençaient par discuter de leurs difficultés de sommeil et de leurs solutions pour y remédier. Après la discussion était dispensée une courte leçon d'hygiène du sommeil et des « conseils de sommeil » étaient délivrés. Une séance de relaxation avait ensuite lieu, puis les patients étaient invités à rejoindre directement leur chambre respective et à attendre le sommeil. Parallèlement aux résultats sur les consommations de substances, des améliorations avaient été également notées pour les niveaux de dépression et d'anxiété des patients (29).

Des résultats hétérogènes sont retrouvés dans le domaine de l'efficacité de la thérapie cognitive et comportementale (TCC) sur l'insomnie de patients alcooliques et leur rechute. L'équipe de Currie, en 2004, a démontré que ce type de thérapie permettait l'amélioration des paramètres du sommeil (qualité, efficacité, nombre d'éveils, latence d'endormissement) mais avait un impact minime sur la rechute (30). A l'inverse, un essai de 8 semaines de TCC chez des patients alcooliques a mis en évidence l'absence de rechute durant ces 8 semaines (31). Une autre étude concernant des adolescents dépendants au cannabis, aux hallucinogènes, ou à la cocaïne (en plus de leur addiction au tabac), a démontré l'efficacité de six sessions de TCC, focalisée sur l'insomnie, sur leurs consommations : leur sommeil s'était amélioré et l'usage de drogues avait diminué jusqu'à un an après la thérapie (32).

Malgré le peu de données disponibles pour le moment et l'hétérogénéité des résultats, et étant donné la prévalence élevée de troubles du sommeil chez les patients dépendants, il apparaît cohérent, voire indispensable, de traiter les perturbations de sommeil dans cette population afin de diminuer le risque de rechute. C'est là tout l'objet de ce travail : sensibiliser les professionnels de la santé aux difficultés de sommeil dans cette population, pour ensuite sensibiliser les patients et leur proposer une prise en charge adaptée.

F. Hypothèses concernant les liens bidirectionnels entre addiction et troubles du sommeil

1. L'hypothèse du système à orexine

Comme nous le montrerons plus tard, sommeil et addictions possèdent des circuits neurobiologiques communs. L'un d'eux est le système à orexine. Les orexines A et B sont des neuropeptides hypothalamiques qui ont un rôle majeur dans la régulation veille/sommeil et dans la régulation de l'appétit (d'où le nom « orexine ») (33,34). De récentes études ont permis de mettre en évidence le rôle des orexines dans les propriétés addictives de certaines substances (alcool, nicotine et opiacés), notamment l'existence de zones cérébrales communes entre neurones à orexine et système de récompense (35–38). De plus, les neurones à orexine sont impliqués dans les mécanismes neurobiologiques de la rechute, induite par le stress et des stimuli environnementaux (38). L'orexine aurait un rôle dans l'augmentation des comportements de recherche de substance, tout comme son rôle dans la recherche de nourriture, dans les modèles animaux. Cette majoration des comportements de recherche a lieu lors de stimuli extérieurs liés à la prise de substance (signaux faisant référence à des consommations antérieures) (39). Chez l'animal, l'administration d'orexine A induit une reprise des comportements de recherche de cocaïne, d'alcool ou de nicotine (40), via les récepteurs OX1. L'antagonisation de ces récepteurs chez le rat induit une inhibition de la rechute de prise de cocaïne lors de stimuli s'y rapportant.

Le rôle de l'orexine semble varier selon les substances. Le neuropeptide ne semble pas impliqué dans le renforcement ni dans l'amorçage de la consommation de cocaïne (39). Elle régulerait les effets stimulants de la nicotine sur le circuit de la récompense et serait

impliquée dans le renforcement et dans le sevrage, mais pas dans la rechute induite par des stressors (41). L'orexine modulerait les effets renforçants des opiacés et leurs symptômes de sevrage en agissant sur plusieurs structures cérébrales, notamment l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens et le cortex préfrontal (CPF) (39). Son rôle dans l'alcoolodépendance serait de moduler les comportements d'auto-administration (39).

2. L'hypothèse des rythmes circadiens

Une histoire de chronotypes

Une des hypothèses récemment avancée est que les individus souffrant d'une addiction présenteraient plus souvent un chronotype du soir, et seraient donc en décalage de phase par rapport aux exigences de la société moderne ou de leur environnement (on parle alors de *social jetlag*) favorisant plutôt les chronotypes matinaux (42). Les chronotypes vespéraux auraient alors plus tendance à utiliser des substances pour compenser leur « handicap » (substances psychostimulantes la journée, et sédatives le soir) (43). Plusieurs études s'y sont intéressées. L'une d'elles a montré chez 333 individus ayant une addiction avec ou sans substance, que le chronotype vespéral (« du soir ») était le plus représenté (48% des sujets) et était supérieur à la population générale (44). Les sujets vespéraux avaient plus souvent un diagnostic de polyaddictions, un diagnostic d'addiction comportementale ou de trouble de l'humeur que les sujets dits « du matin » (45). D'autres associations ont également été trouvées entre chronotype vespéral et consommation de substances et addictions (incluant alcool, cannabis, caféine, cocaïne, ecstasy et tabac) (43,46–49). Une autre étude corrélait de manière positive l'utilisation compulsive d'internet avec le chronotype vespéral (50).

Les individus ayant un chronotype dit « du soir » ont un décalage chronique entre le rythme veille/sommeil imposé par la société et leur propre système circadien. Ce décalage a un impact sur l'ensemble des systèmes neurobiologiques étant sous régulation circadienne, notamment le contrôle cognitif et le système de récompense, et donc l'addiction (51). L'adolescence correspond à une période où le décalage entre rythme veille/sommeil et rythme circadien propre est particulièrement marqué, mais c'est également la période d'expérimentation et de début de consommation des substances. La dérégulation du système de récompense, induite par le décalage évoqué entre sommeil et rythme circadien,

pourrait induire une augmentation et une persistance de la prise de substances. Et à terme le développement d'une addiction (52).

Dérégulation du rythme circadien

Des études plus récentes se sont intéressées à des gènes impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et qui joueraient également un rôle dans l'addiction. Le gène *Clock* régule directement l'activité dopaminergique à l'intérieur du système de récompense, le gène *Per1* a montré un rôle dans le système de récompense lui aussi, et *Per2* aurait un rôle fondamental dans la sensibilisation et les effets renforçants des substances (53). L'usage de substances modifie l'expression des gènes de l'horloge circadienne, et induit une perturbation du rythme circadien en conséquence (54). Or, les gènes cités modulent la réponse comportementale aux substances via leur implication dans le système de récompense dopaminergique (*Clock*), notamment au niveau de l'ATV, une région impliquée dans la vulnérabilité aux substances et donc à l'addiction (55). La chronicisation de la prise de substances induirait des modifications de l'expression des gènes de l'horloge circadienne. Ceux-ci modifieraient en conséquence le système de récompense dopaminergique qui, nous le montrerons ultérieurement, est un des mécanismes du développement d'une addiction (54).

3. L'impact des troubles du sommeil sur le craving

Quelques études émettent l'hypothèse que les troubles du sommeil seraient déclencheurs de craving et favoriseraient la rechute. Les gènes de l'horloge circadienne énoncés précédemment, notamment le gène *Clock*, sont impliqués dans le contrôle de l'axe corticotrope (hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (27). L'abus chronique de substances dérégule l'axe corticotrope (25,56) et conduit à un stress chronique qui va impacter à son tour l'expression des gènes de l'horloge circadienne (donc *Clock*, *Per1*, *Per2*...) (27). Cette dérégulation conduit à un état de stress chronique, qui va générer du craving et peut alors induire la rechute (25).

PARTIE II :
Aspects neurophysiologiques

II. Aspect Neurophysiologiques

A. Le sommeil normal : de la clinique à la neurobiologie

1. Historique

La médecine du sommeil est une discipline très récente. En effet, cette spécialité connaît un essor fulgurant depuis le début du XXème siècle, essor corrélé à l'invention et l'exploitation de l'électro-encéphalogramme. C'est le psychiatre allemand Hans Berger qui fut à l'origine de la découverte de l'EEG. Ainsi, au début des années 1900, et pour la première fois, il amplifia le signal électrique de l'activité neuronale et en décrivit des tracés en forme de vagues. Ainsi, il fut le premier à isoler en une entité spécifique les ondes alpha et beta, qui ont été par la suite complétées par la description de nouvelles ondes cérébrales : delta, thêta, et gamma. Il présenta ses résultats en 1929 devant l'académie britannique.

Les travaux de Berger furent repris et complétés par un autre médecin, Edgard Douglas Adrian, électrophysiologiste britannique. Ceux-ci lui valurent, en 1932, le prix Nobel de physiologie et de médecine, conjointement avec Charles Scott Sherrington.

Nous connaissons aujourd'hui cinq types d'ondes cérébrales, permettant l'analyse électroencéphalographique des états de sommeil et de veille. Les différentes proportions de ces cinq types distincts d'ondes définissent les états de veille ou de sommeil, rapportés dans la classification de Rechtschaffen et Kales de la veille au sommeil lent profond (57). Nous approfondirons et expliciterons cette classification dans le chapitre dédié.

A l'activité électroencéphalographique se greffera quelques années plus tard celle des mouvements oculaires, aboutissant à la découverte d'un type particulier de sommeil caractérisé par des mouvements oculaires rapides, décrits en 1957 par Aserinsky et Kleitman (58). Cela aboutira, quatre ans plus tard, à la classification de Dement et Kleitman, qui distingue alors quatre stades de sommeil sans mouvements oculaires rapides, et un stade en comprenant. C'est ce qui est, de nos jours dans la communauté scientifique, plus connu sous

le nom de sommeil REM (en termes anglais *REM sleep : Rapid Eye Movement*), et sommeil lent (en termes anglais *NREM sleep : Non Rapid Eye Movement* (58).

Un troisième paramètre de mesure s'ajoutera aux activités électroencéphalographique et oculaire, celui de l'activité musculaire. En effet, la découverte d'une atonie musculaire accompagnant le sommeil avec mouvement oculaires rapides chez le chat puis chez l'homme, aboutira à une nouvelle classification basée sur ces trois derniers paramètres : EEG, EOG (électrooculogramme) et EMG (électromyogramme). On doit à Michel Juvet, neurophysiologiste français, la description de cette atonie musculaire au cours d'un stade de sommeil qu'il nomma lui-même sommeil paradoxal et qui correspond au *REM Sleep* des anglo-Saxons (59). Cette classification est toujours à la base de l'analyse du sommeil et de la veille actuellement.

La polysomnographie (PSG) correspond à l'enregistrement de différentes variables physiologiques au cours du sommeil. Elle réunit, outre les différents paramètres ci-dessus (EEG, EOG et EMG), les enregistrements des paramètres végétatifs associés à l'état de sommeil. Ces paramètres sont principalement de type cardiaque, respiratoire et musculaire. Ils se modifient au cours de la nuit de sommeil, principalement en fonction des stades de sommeil. La PSG permet, grâce à la lecture des tracés électrophysiologiques, de différencier les différents stades de sommeil présents et ainsi d'effectuer une analyse fine de la qualité de sommeil. La PSG est indiquée lors de la suspicion d'une pathologie du sommeil, comme par exemple le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) (obstructives ou centrales) ou bien le syndrome des jambes sans repos, et se décide devant une somnolence diurne excessive (mesurée par l'échelle d'Epworth), une symptomatologie évoquant un SAS, un sommeil non récupérateur pour ne citer que ces symptômes.

La PSG permet donc le classement de différents assemblages d'ondes cérébrales en stades de sommeil, que nous allons expliquer plus en détails dans le paragraphe suivant.

2. Electrophysiologie clinique du sommeil normal

Le sommeil peut être décrit comme un état de perte de conscience réversible vis-à-vis de notre environnement.

Le sommeil normal comprend deux états : le sommeil paradoxal, ou sommeil REM (Rapid Eye Movement) et le sommeil lent, ou sommeil non-REM (NREM), qui alternent de manière cyclique au cours d'une nuit de sommeil.

Le sommeil lent est conventionnellement divisé en quatre stades définis selon leur aspects électroencéphalographique (EEG), électromyographique (EMG) et électro-oculographique (EOG) (stades 1, 2, 3 et 4) définis dans la classification de Rechtschaffen et Kales, éditée en 1968. Ces différents stades de sommeil font le parallèle avec la profondeur croissante du sommeil : le stade 1 correspond au stade de sommeil le plus léger, et les stades 3 et 4 au sommeil le plus profond. Le sommeil paradoxal est également défini en fonction de ses caractéristiques EEG, EMG et EOG dans la même classification.

Une nouvelle nomenclature des stades de sommeil décidée par *l'American Academy of Sleep Medicine* en 2007 donne une nouvelle terminologie au classement des différents stades de sommeil. Le terme N est utilisé pour désigner les stades de sommeil NREM, et R pour le stade de sommeil REM. Ainsi :

- N1 et N2 sont utilisés pour désigner les stades anciennement 1 et 2 de sommeil ;
- Le terme N3 regroupe le stade 3 et le stade 4 (souvent dénommé sommeil lent profond ou sommeil à ondes lentes dans la littérature) ;
- R est utilisé pour désigner le sommeil REM ;
- W est utilisé pour désigner l'état d'éveil (W pour Wakefulness)(60).

a. Stades de sommeil (60)

Eveil (stade W)

Le stade d'éveil se différencie du sommeil chez une personne relaxée, avec les yeux clos, par la présence d'ondes EEG alpha, définies comme des ondes de faible voltage de 8 à 13 Hertz (Hz) présentes dans 50% ou plus de l'époque étudiée. Une époque correspond à un enregistrement EEG de 30 secondes.

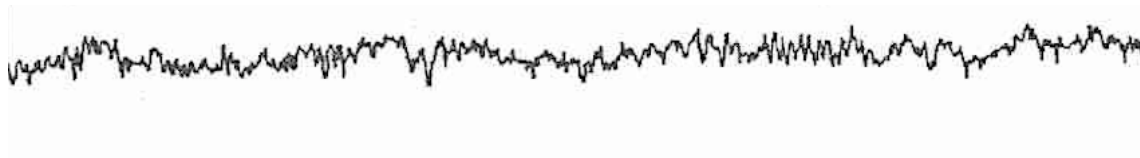


Figure 1 : EEG de veille calme

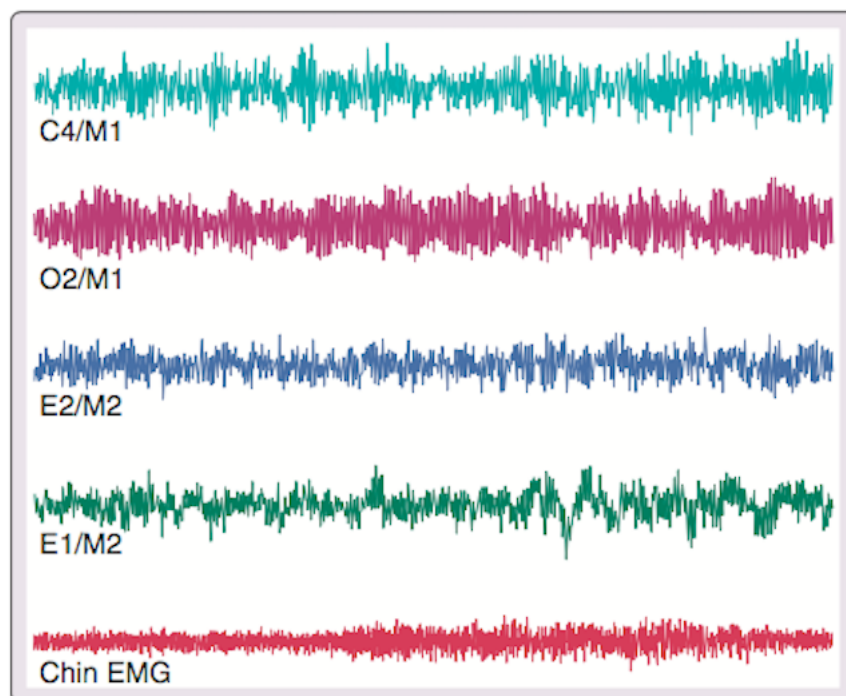


Figure 2 : état d'éveil, yeux fermés. Activité EEG alpha. EMG mentonnier (Chin EMG) : tonicité musculaire associée à un état de relaxation.

Stade 1 (ou N1)

Premier stade du sommeil, défini par des fréquences EEG mixtes de faible voltage (de faible amplitude) associées à des ondes alpha lentes (8 Hertz, Hz) et à des ondes dites thêta (3,1 à 7,9 Hz). Ces ondes thêta sont normalement prédominantes lors du stade 1. La définition du stade 1 se fait essentiellement par exclusion : le stade 1 ne contient pas de fuseau de sommeil ni de complexe K, les yeux ne clignent plus, il n'y a pas de mouvement oculaire rapide, et l'activité alpha est présente pour moins de 50 % d'une époque.

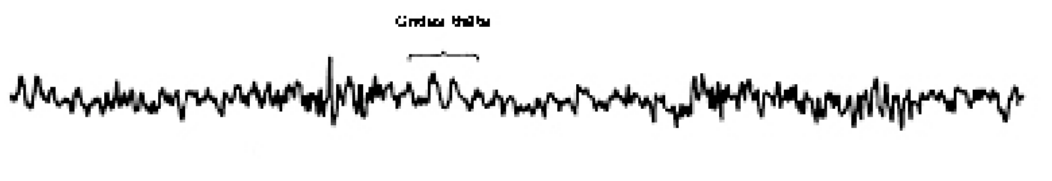


Figure 3 : EEG stade 1

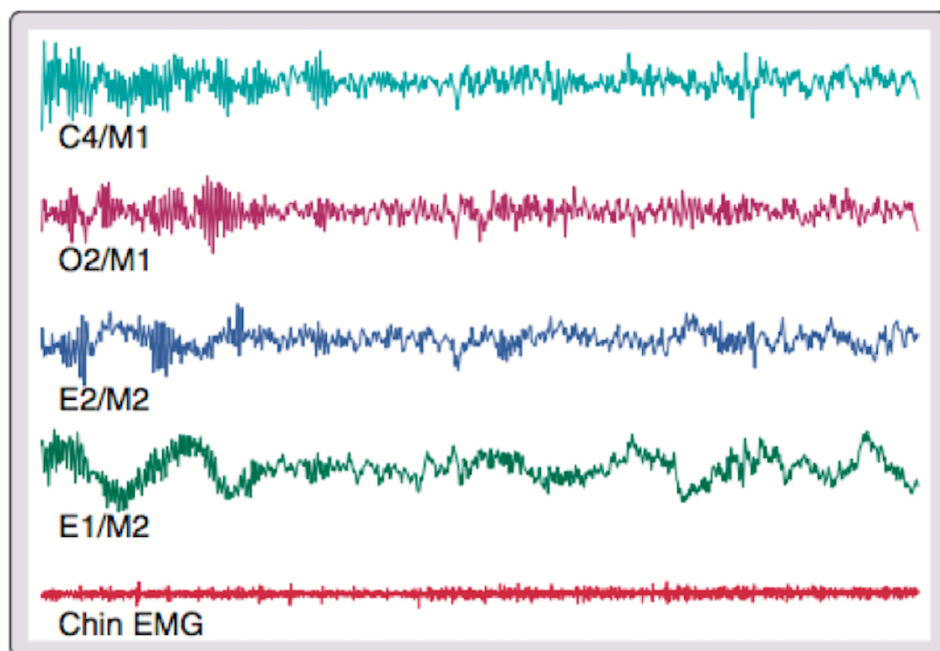


Figure 4 : EEG stade 1. Disparition des ondes alpha, remplacées par une activité mixte de bas voltage sur les deux premiers tracés. EMG mentonnier : tonicité musculaire +

Stade 2 (ou N2)

Le stade 2 se définit par la présence de fuseaux de sommeil ou *spindles* (12 à 14 Hz) d'une durée minimum d'une demi-seconde et/ou de complexes K. Les complexes K sont de grandes ondes définies par leur amplitude en microvolts et leur aspect isolé. Les ondes lentes sont présentes dans moins de 20% de l'époque étudiée.

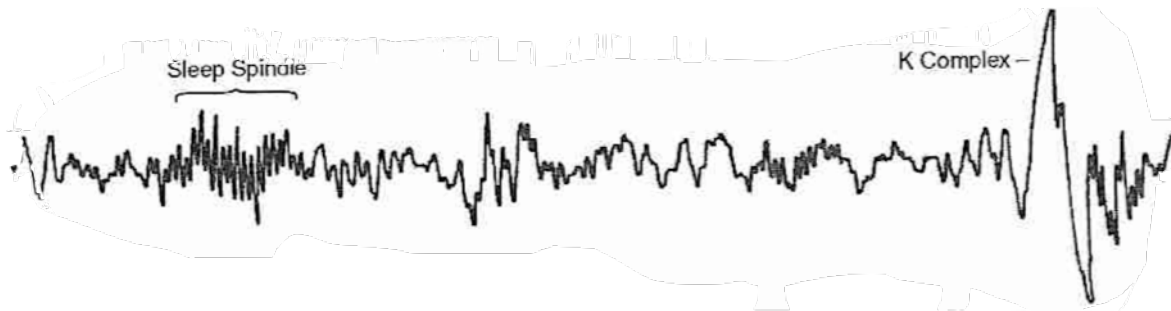


Figure 5 : EEG stade 2. Fuseau de sommeil (sleep spindle) et complexe K(K complex)

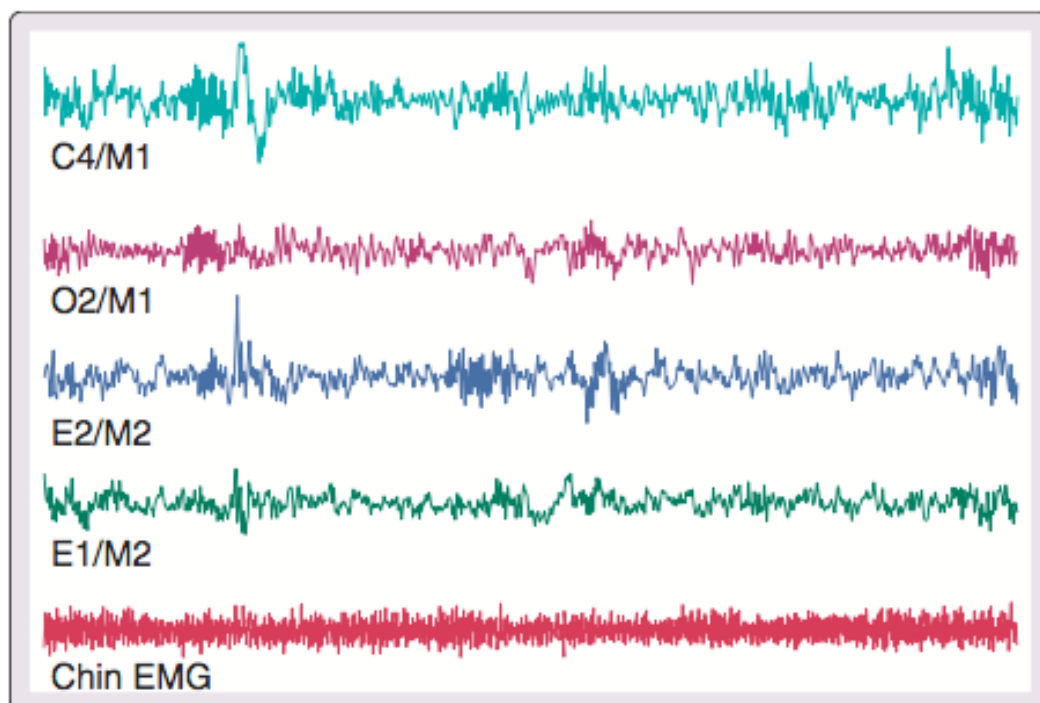


Figure 6 : Stade 2. Présence de complexes K et de fuseaux de sommeil avec une activité EEG mixte. EMG mentonnier : tonicité musculaire normale.

Stades 3 et 4, ou sommeil à ondes lentes (ou N3)

Ces deux stades, réunis sous le terme de sommeil à ondes lentes, se distinguent par la proportion de ces ondes lentes ou ondes delta (0,1 à 2,9 Hz) présentes dans une époque. Lors du stade 3, on trouve 20 à 50% d'ondes delta de grande amplitude. Ce critère d'amplitude fait partie de la définition. L'onde doit avoir plus de 75 microvolts de crête à crête. On trouve lors du stade 4, plus de 50% d'ondes lentes.

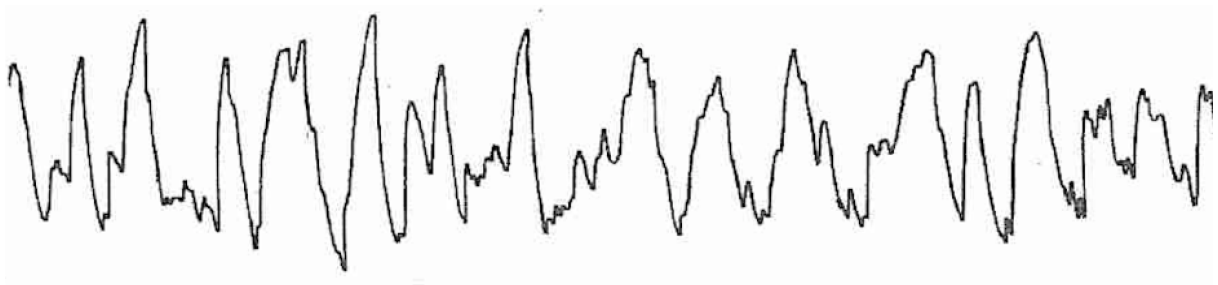


Figure 7 : EEG de sommeil lent profond (stades 3 et 4)

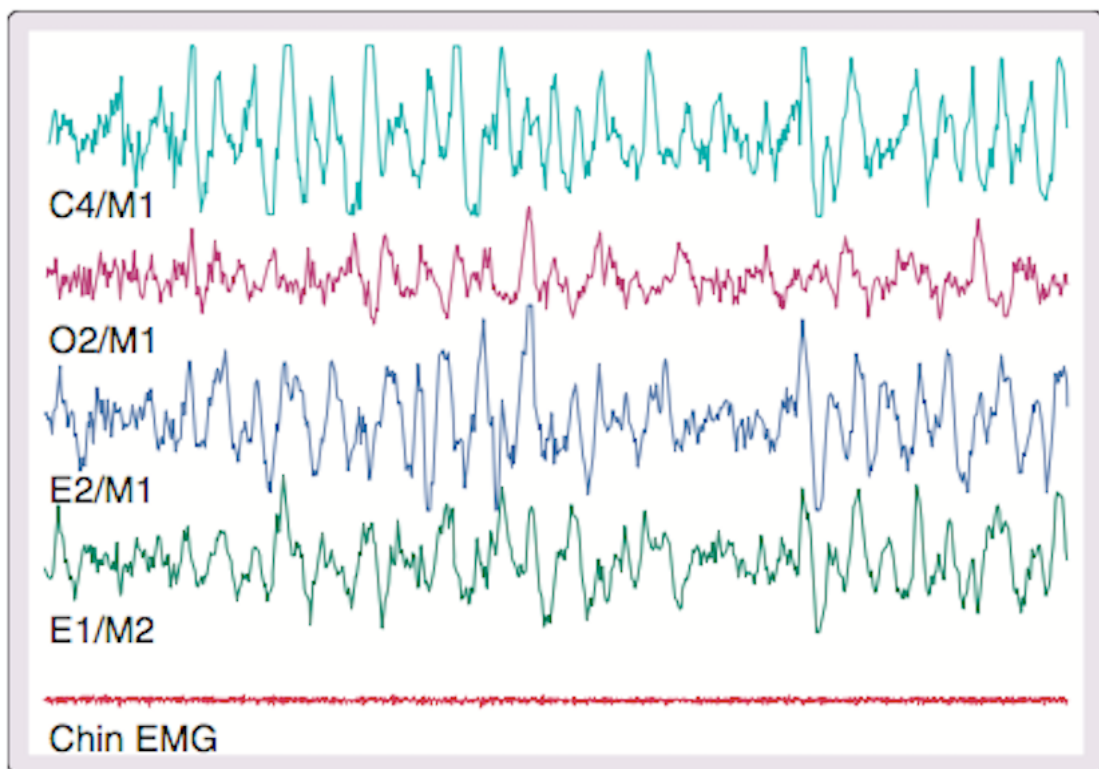


Figure 8: Sommeil lent profond. Ondes EEG delta de grande amplitude occupant plus de 50% d'une époque. EMG mentonnier : tonicité musculaire normale.

Sommeil paradoxal (ou REM sleep, ou R)

L'état de sommeil paradoxal se définit par la présence d'un EEG de faible amplitude, avec un mélange d'ondes thêta, parfois d'ondes alpha lentes, l'absence de tonus musculaire à l'EMG et la présence de mouvements oculaires rapides.

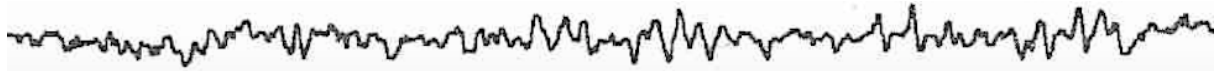


Figure 9 : EEG sommeil paradoxal.

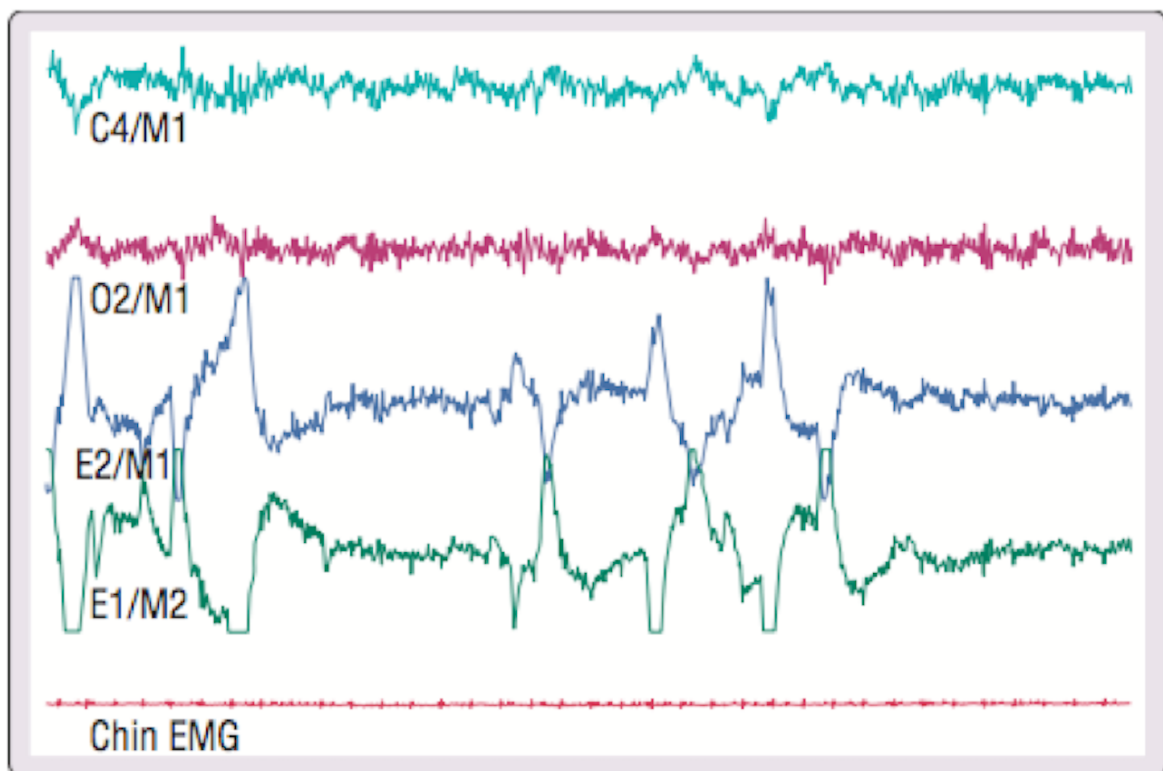


Figure 10 : Sommeil paradoxal. Activité EEG mixte de bas voltage. Mouvements oculaires rapides (E2/M1 et E1/M2). Atonie musculaire mentonnière (ou activité très faible).

b. Déroulement d'une nuit de sommeil (60)

- Initiation du sommeil

Le sommeil débute, dans des circonstances normales chez des adultes sains, par le sommeil lent. Ce mode d'entrée classique dans le sommeil est fondamental à connaître car il permet parfois de repérer une pathologie du sommeil. Par exemple, l'entrée dans le sommeil via un stade de sommeil paradoxal est un élément diagnostique de la narcolepsie (60).

Au niveau musculaire, on observe une diminution continue du tonus musculaire à mesure que le sommeil approche. Le changement peut être indiscernable, particulièrement si la personne est relaxée. Des myoclonies hypnagogiques, c'est-à-dire ayant lieu au moment de l'endormissement, peuvent apparaître à ce moment et se traduisent par une contraction musculaire localisée ou généralisée. Ces myoclonies d'endormissement sont habituellement associées à des images plutôt vives. Elles ne sont pas pathologiques, mais ont tendance à être corrélées à des situations de stress ou à des horaires de sommeil irréguliers ou inhabituels (60).

L'EOG va, lui, montrer des mouvements oculaires lents, parfois asynchrones, à l'approche du sommeil (60).

Qu'en est-il de notre capacité de mémorisation à l'approche du sommeil ? La transition de l'éveil au sommeil a tendance à suspendre la mémorisation des éléments de l'environnement. Le sommeil inactiverait la possibilité de transfert de données depuis la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme. Une autre hypothèse suggère que l'encodage des données avant l'initiation du sommeil est insuffisamment puissant pour permettre le rappel. Dans tous les cas, on peut supposer que si le sommeil s'initie et persiste pendant approximativement 10 minutes, la mémoire des quelques minutes précédant l'endormissement sera perdue. Cela arrive fréquemment dans la vie quotidienne entraînant, notamment, une incapacité à se rappeler le moment où l'on s'est endormi (60).

- Progression du sommeil au cours de la nuit

Un adulte jeune, sain, dort en moyenne 8 heures par nuit. Il n'a pas été démontré de différence entre les sexes : les hommes ont les mêmes caractéristiques de sommeil que les femmes. La latence d'endormissement d'un adulte sain est comprise entre 11 et 20 minutes. Un adulte normal entre dans le sommeil par le sommeil lent, et le sommeil paradoxal apparaît après 80 minutes minimum d'endormissement. Les sommeils lent et paradoxal vont alterner au cours de la nuit, par cycles d'environ 90 minutes (60).

Le premier cycle de sommeil

Le premier cycle de sommeil d'un adulte jeune démarre par le stade 1 (ou N1), qui persiste pendant quelques minutes (1 à 7 minutes). A ce stade, le sommeil peut être assez discontinu, facilement ramené au stade d'éveil par de faibles stimulations (appel calme de notre prénom, ou fermeture douce d'une porte...). Ainsi, le premier stade de sommeil est associé à un seuil d'éveil assez bas. En plus de son rôle de transition de l'état de veille à celui de sommeil, le stade 1 apparaît également comme un stade transitionnel tout au long de la nuit. Une proportion de sommeil de stade 1 élevée au cours de la nuit est synonyme de sommeil fragmenté (60).

Le stade 2 arrive suite à ce bref stade 1, et dure environ 10 à 25 minutes. Un stimulus plus intense sera nécessaire au réveil au cours de ce stade. Un stimulus identique, ayant provoqué un réveil en stade 1, se traduira souvent par l'apparition d'un complexe K pendant le stade 2 (60).

A mesure que le stade 2 progresse, apparaissent progressivement des ondes lentes de haut voltage (de grande amplitude) sur l'EEG. Une bascule du stade 2 au stade 3 peut alors s'opérer, le stade 3 étant défini par plus de 20% mais moins de 50% d'ondes lentes à grande amplitude (2 cycles par seconde et 75 microvolts minimum) de l'activité électrique retranscrite sur l'EEG. Le sommeil de stade 3 dure habituellement seulement quelques minutes durant le premier cycle de sommeil, et sert de transition avec le sommeil de stade 4. Le stade 4 est identifié quand plus de 50% de l'enregistrement EEG correspond à des ondes lentes. Ce stade 4 de sommeil a une durée de 20 à 40 minutes dans le premier cycle.

Un stimulus de forte intensité (bien plus importante que pour les stades 1 et 2) sera nécessaire pour produire un réveil. C'est pour cela que l'on parle communément de « sommeil lent profond » en faisant référence aux stades 3 et 4 de sommeil (ou stade N3) (60).

Le sommeil peut ensuite « s'alléger » durant quelques minutes, avant de voir apparaître le premier épisode de sommeil paradoxal. Ce premier épisode est en général de courte durée (1 à 5 minutes) dans ce premier cycle de sommeil. Le seuil de réveil au cours du sommeil paradoxal est variable, et le restera tout au long de la nuit (60).

Cycle de sommeil (lent/paradoxal)

Les sommeils lent et paradoxal continuent d'alterner au cours de la nuit selon un modèle cyclique. Les épisodes de sommeil paradoxal deviennent de plus en plus longs au fur et à mesure de la progression du sommeil. La proportion de stade N3 sera moins importante au cours du second cycle de sommeil, et disparaîtra progressivement au cours des cycles suivants (60).

Le premier cycle de sommeil a une durée comprise entre 70 et 100 minutes, la moyenne des cycles suivant se situe entre 90 et 120 minutes. La moyenne d'un cycle de sommeil, quel qu'il soit, au cours de la nuit, est d'environ 90 à 110 minutes (60).

Distribution des stades de sommeil au cours de la nuit

Chez l'adulte jeune, le sommeil lent profond est prépondérant durant le premier tiers de la nuit de sommeil. C'est le sommeil paradoxal qui sera le plus important en termes de durée dans le dernier tiers de la nuit. De brefs réveils peuvent apparaître lors des transitions vers le sommeil paradoxal, mais ils ne durent en général pas assez longtemps pour que l'on s'en souvienne au matin (60).

Il a été suggéré que la distribution préférentielle du sommeil paradoxal pour la dernière partie de nuit pourrait être liée à un oscillateur circadien, qui serait influencé par la variation de la température corporelle interne. La distribution préférentielle du sommeil lent profond pour la première partie de nuit serait quant à elle, considérée comme une réponse à une

pression importante de sommeil accumulée au cours de la journée (pression homéostasique) (60).

Durée du sommeil

La durée du sommeil nocturne dépend de nombreux facteurs, et il est alors difficile d'en dessiner un « modèle » reproductible chez chacun. La plupart des adultes jeunes rapportent dormir environ 7 heures et 30 minutes la semaine, et une heure de plus soit 8 heures et 30 minutes le week-end. Ces données peuvent varier d'une personne à l'autre et d'une nuit à l'autre. La durée de sommeil dépend également de facteurs génétiques, et des déterminants « volontaires » de sommeil (comme rester éveillé tard, se réveiller grâce à une alarme) se superposent à un « besoin génétique de sommeil » en arrière-plan (61).

Le sommeil de l'adulte jeune

Certains invariants peuvent être signalés concernant le sommeil de l'adulte jeune vivant dans des conditions « conventionnelles » et sans plainte de sommeil :

- Le sommeil débute par le sommeil lent ;
- Sommeils lent et paradoxal alternent selon des périodes d'environ 90 minutes ;
- Le sommeil lent profond prédomine dans le premier tiers de la nuit et est lié principalement à la durée d'éveil le précédant ;
- Le sommeil paradoxal prédomine dans le dernier tiers de la nuit de sommeil, et est notamment relié à la baisse de la température corporelle ;
- Les réveils nocturnes représentent habituellement moins de 5% de la nuit ;
- Le stade 1 constitue généralement 2 à 5 % du sommeil total ;
- Le stade 2 constitue généralement 45 à 55 % du sommeil total ;
- Le stade 3 constitue généralement 3 à 8 % du sommeil total ;
- Le stade 4 constitue généralement environ 10 à 15 % du sommeil total ;
- Le sommeil lent occupe donc 75 à 80 % du temps de sommeil total ;
- Le sommeil paradoxal occupe en général 20 à 25 % du temps de sommeil total (60).

Hypnogramme normal

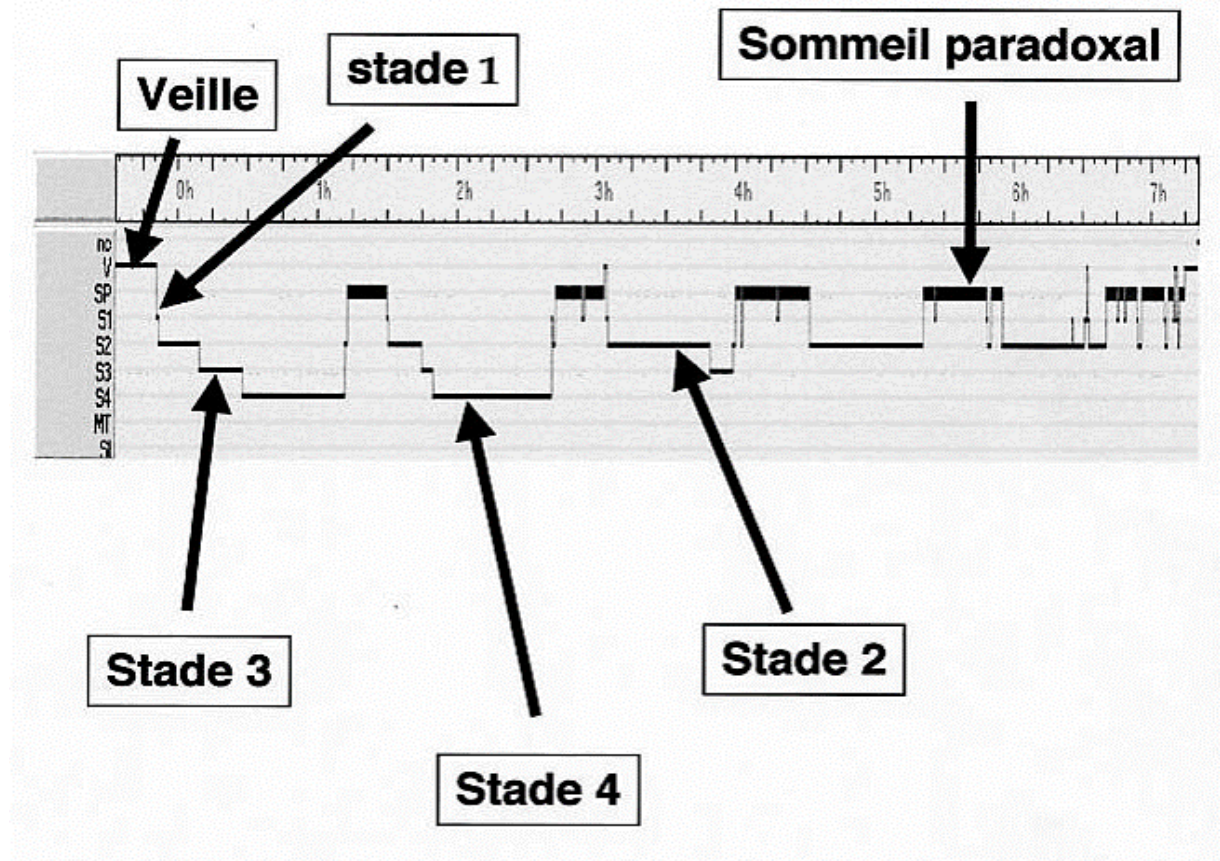


Figure 11 : Hypnogramme normal

c. Facteurs modifiant la distribution des stades de sommeil

L'âge

L'âge est le facteur ayant le plus d'impact sur la distribution des stades de sommeil.

Les différences sont les plus marquées chez les nouveau-nés. Dans leur première année de vie, ils s'endorment souvent en sommeil paradoxal (appelé sommeil agité chez le nouveau-né). L'alternance cyclique du sommeil lent / paradoxal est présente dès la naissance, mais la durée des cycles est raccourcie à environ 50 – 60 minutes. Les différents stades de sommeil vus sur un EEG adulte vont émerger chez l'enfant aux alentours des 2 à 6 premiers mois de vie (60).

Le sommeil lent profond est maximal chez les jeunes enfants et décroît progressivement avec l'âge. Chez le jeune enfant cet état est qualitativement et quantitativement différent de celui de l'adulte. Par exemple, il est presque impossible de réveiller un enfant lorsque celui-ci est en stade de sommeil lent profond du premier cycle de sommeil nocturne (60).

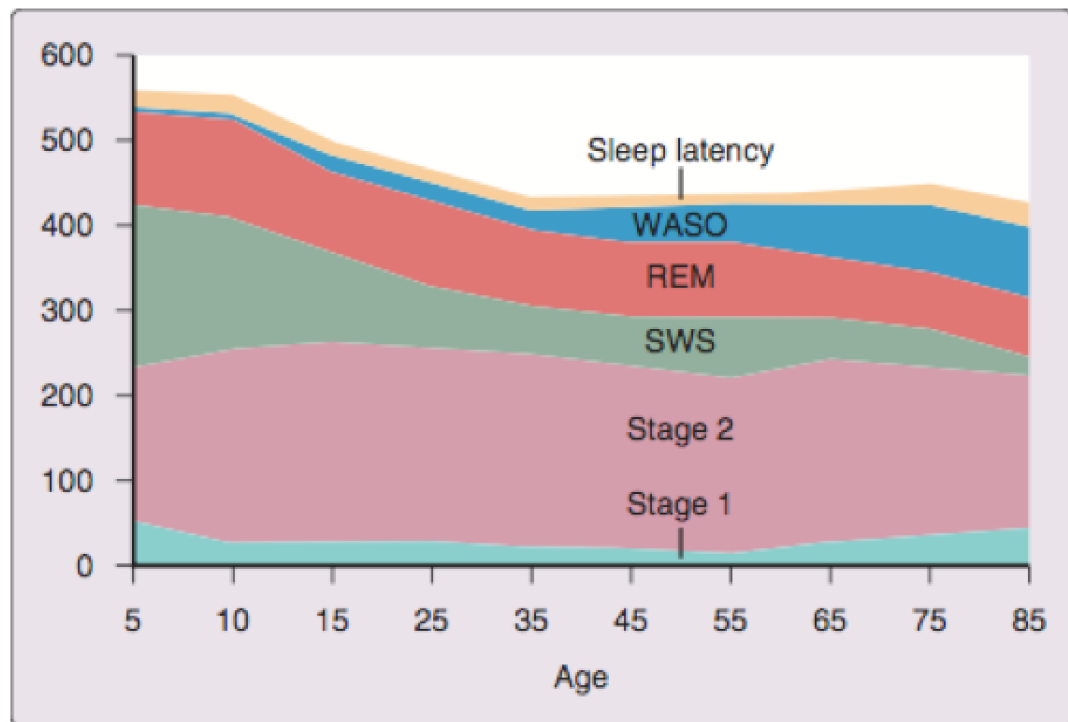


Figure 12 : Modifications des stades de sommeil en fonction de l'âge (Stage 1 & 2 : Stades 1 et 2, SWS (Slow Wave Sleep) : Sommeil à ondes lentes, stades 3 et 4, REM (Rapid Eye Movement) : Sommeil paradoxal, WASO (Wake After Sleep Onset) : Eveils intra-nuit, Sleep latency : latence d'endormissement)

Les changements quantitatifs du sommeil lent profond sont les plus importants durant l'adolescence. En effet, le sommeil N3 va décroître progressivement de 40 % dans la deuxième décade, alors que la durée de sommeil totale demeure constante (60).

Cette décroissance va se poursuivre tout au long de l'âge adulte. Ainsi, aux environs de 60 ans, le sommeil lent profond n'est quasiment plus retrouvé. Cela est particulièrement vrai pour les hommes, alors que les femmes réussissent à le maintenir plus longtemps dans leur cycle de sommeil (60).

Quand le sommeil a terminé sa maturation, le sommeil paradoxal est maintenu dans des pourcentages comparables tout au long de l'âge adulte, à la condition du maintien d'une bonne santé. En effet, la proportion de sommeil paradoxal nocturne a été corrélée aux fonctions cognitives (62) et décline de manière importante dans le cas de pathologies cérébrales liées à l'âge, comme la démence (63).

Les réveils nocturnes augmentent considérablement avec l'âge, de même que leur durée. Les personnes âgées se souviennent souvent de s'être longuement réveillées pendant leur nuit, mais des réveils courts, dont la personne n'a pas été consciente, peuvent également se produire. Ces réveils brefs peuvent être en rapport avec des troubles du sommeil dont la fréquence augmente avec l'âge, comme les mouvements périodiques de jambes (MPJ) et les troubles respiratoires comme le syndrome d'apnées du sommeil (60).

d. Dynamique du sommeil

Après une privation de sommeil d'une ou plusieurs nuits, le premier sommeil de récupération est plus riche en sommeil à ondes lentes, afin de récupérer de la dette spécifique de sommeil accumulée. Le sommeil paradoxal a tendance à présenter un rebond lors de la deuxième nuit ou lors des nuits suivantes après un épisode de privation de sommeil (60).

Les rythmes circadiens

La phase circadienne (sa position dans le nycthémère) durant laquelle se produit le sommeil affecte la distribution des différents stades de sommeil.

Le sommeil paradoxal, en particulier, survient avec une rythmicité circadienne. Il est à son maximum dans les premières heures du matin. Cela coïncide avec le pic de température corporelle observé à ce moment-là (64). Si le sommeil est retardé jusqu'à l'apparition de ce pic de sommeil paradoxal du rythme circadien, qui correspond donc au petit matin, le sommeil paradoxal a tendance à prédominer et à apparaître dès l'endormissement. Cette inversion par rapport au modèle basal d'endormissement peut être observé chez une personne normale changeant souvent de poste de travail (3 X 8 par exemple), ou lors d'un « *jet lag* ».

Globalement, le sommeil a également tendance à suivre le rythme circadien de température corporelle. En effet, le sommeil est plus à même d'apparaître lors de la chute de la température corporelle (endormissement vespéral, sieste méridienne) (60). A l'inverse, l'augmentation de la température corporelle (physiologique, par une activité physique, une douche chaude...) ne favorisera pas l'apparition du sommeil.

La température

Les températures externes extrêmes ont tendance à induire des troubles du sommeil. Le sommeil paradoxal est plus souvent sensible aux changements de température que le sommeil lent. Il a été démontré, chez les humains et d'autres espèces animales, que l'organisme a une capacité minime de thermorégulation durant le sommeil paradoxal. Cette incapacité de thermorégulation suggère que de telles conditions sont moins un problème en début de nuit qu'en fin de nuit, lorsque le sommeil paradoxal prédomine (60).

La fragmentation du sommeil

Le terme fragmentation du sommeil décrit un nombre élevé de réveils nocturnes. Elle est aussi souvent associée à des troubles du sommeil spécifiques qu'à des problèmes médicaux généraux (douleur par exemple ...). Les mouvements périodiques de jambes, le syndrome d'apnées du sommeil, la fibromyalgie et bien d'autres troubles, peuvent engendrer des dizaines voire des centaines de réveils chaque nuit. Des éveils brefs sont souvent présents dans la rhinite allergique, l'arthrite rhumatoïde juvénile, et la maladie de Parkinson (60). Nous verrons que la prise de substance peut également résulter en une fragmentation du sommeil.

Impact des drogues

La distribution des différents états et stades de sommeil peut être affectée par nombre de drogues, incluant aussi bien celles communément prescrites dans le traitement des troubles du sommeil, que celles qui ne sont pas forcément en lien avec de tels troubles, ou encore les drogues à usage récréatif. Un certain nombre de données générales concernant l'influence de ces différentes « drogues » sur la distribution des stades de sommeil sont actuellement admises :

- Les benzodiazépines ont tendance à supprimer le sommeil à ondes lentes, et n'ont aucun effet sur le sommeil paradoxal ;
- Les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, suppriment le sommeil paradoxal (60). La Fluoxétine est associée à des mouvements rapides oculaires, habituellement observés lors du sommeil paradoxal, dans tous les stades (« Prozac eyes »)(65,66) ;
- La prise de toxiques qui suppriment sélectivement un stade de sommeil, est associée à un rebond spécifique de ce stade de sommeil lors du sevrage. Par exemple, le sevrage en benzodiazépines produit un rebond de sommeil lent. Un sevrage brutal en antidépresseur tricyclique produit un rebond de sommeil paradoxal ;
- La prise d'alcool avant le coucher peut entraîner une augmentation du sommeil à ondes lentes et une suppression de sommeil paradoxal dans la première partie de nuit, qui peut être suivie d'un rebond de sommeil paradoxal dans la seconde partie de nuit, au fur et à mesure que l'alcool est métabolisé (60).

Les troubles du sommeil engendrés par la prise de toxiques, licites ou illicites, sont nombreux. La littérature concernant l'impact de l'alcool, des benzodiazépines et des opiacés sur la qualité du sommeil est très riche. L'impact de chacune de ces drogues sur le sommeil pourrait faire l'objet d'une thèse et d'une revue de littérature à lui seul. Nous avons donc décidé de nous concentrer, à travers cette revue de littérature, sur d'autres substances addictogènes non moins intéressantes et également connues du grand public : le tabac, le cannabis, la cocaïne et les amphétamines (voir plus loin).

3. Les fonctions du sommeil

Récupération neuronale et plasticité cérébrale

Un ensemble de constations empiriques ont montré que les changements en termes de neuroplasticité peuvent affecter le sommeil de la nuit suivante qui, en retour, a un effet bénéfique sur les processus de neuroplasticité et d'apprentissage. L'existence d'un lien entre sommeil et plasticité synaptique est largement accepté dans la littérature (67).

L'éveil est caractérisé par de nombreux changements moléculaires et par un accroissement de la densité synaptique (68). La théorie de « l'homéostasie synaptique » avance que les

mécanismes de potentialisation synaptique durant l'éveil sont directement liés à l'augmentation de sommeil à ondes lentes la nuit suivante (69,70). Cette hypothèse est basée sur l'observation suivante : lorsque des marqueurs de « potentialisation à long terme » sont augmentés durant l'éveil, en corrélation avec le fonctionnement de circuits neuronaux liés aux apprentissages, la nuit suivante est plus dense en sommeil lent profond (71).

En retour, le sommeil a un rôle de restauration de la « puissance » synaptique à un niveau d'énergie durable pour permettre de nouveaux apprentissages et mémoriser de nouvelles données (67).

Fonction mnésique

Des preuves nombreuses montrent que le sommeil et la plasticité cérébrale associée sont des éléments clés de la consolidation mnésique en mémoire à long terme. Les différents stades de sommeil assureraient des fonctions spécifiques reliées à la mémoire. Deux hypothèses ont été avancées quant à la teneur de ces fonctions.

La première propose que le sommeil à ondes lentes, le stade de sommeil le plus profond, facilite la consolidation de la mémoire déclarative et spatiale, alors que le sommeil paradoxal est impliqué dans la consolidation de la mémoire « non-déclarative », dont les différents types sont illustrés dans le schéma ci-après (72,73).

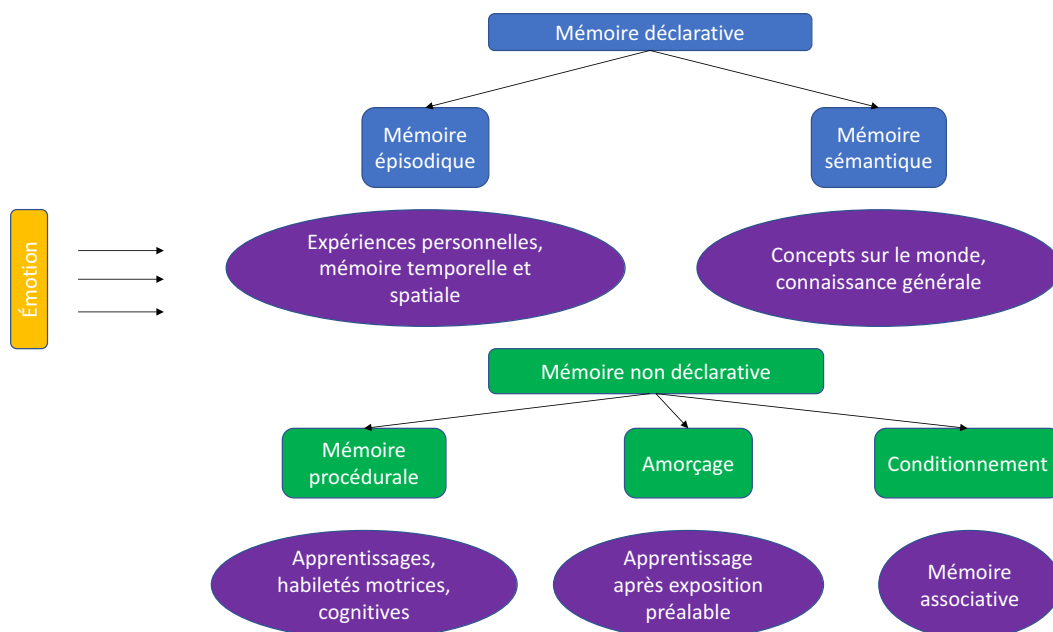


Figure 13: Organisation schématique de la mémoire à long terme

La seconde interprétation est que des séquences de stades de sommeil, c'est-à-dire différents stades se succédant, sont le reflet d'une succession de processus cérébraux soutenant la consolidation mnésique (74). Par exemple, le sommeil paradoxal intègre et consolide des informations associatives complexes, alors que le sommeil léger lui succédant va empêcher d'autres informations d'interférer avec celles déjà enregistrées (75). Selon cette hypothèse, sommeil lent et sommeil paradoxal ont des rôles complémentaires et doivent agir « en série » pour consolider de nouvelles traces mnésiques (76,77).

Les deux approches considèrent que la première nuit de sommeil après un apprentissage, quel qu'il soit, est très importante pour sa consolidation mnésique. Il serait en revanche prématuré de dire que *seul* le sommeil permet ce processus (60).

Sommeil et sécrétions hormonales

Cortisol et axe corticotrope

L'activité de l'axe corticotrope, système neuroendocrine associé à la réponse au stress, peut être mesurée via les concentrations périphériques d'ACTH et de cortisol. La synthèse de ces hormones est maximale le matin au lever, et diminue progressivement tout au long de la journée pour atteindre un minimum tardivement en soirée (aux alentours de 23h-minuit). La mise en quiescence de ce système permet, entre autres, le déclenchement du sommeil (60).

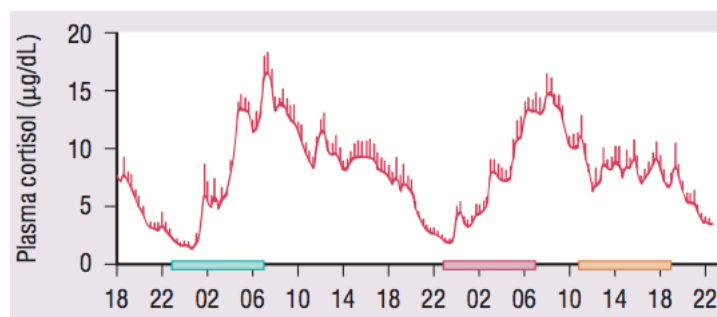


Figure 14 : Synthèse de cortisol en fonction du sommeil (heures). La période verte correspond à un sommeil normal, la période rouge à une privation de sommeil, et la période jaune à un sommeil récupérateur diurne.

Suite à une privation de sommeil, le taux de cortisol est plus élevé lors de la soirée du lendemain. Une dette de sommeil retarde donc le retour à une quiescence vespérale normale de l'axe corticotrope (78).

Hormone de croissance

La production de l'hormone de croissance GH (Growth Hormone) est pulsatile. Le pic le plus commun est celui se produisant peu de temps après l'endormissement (79).

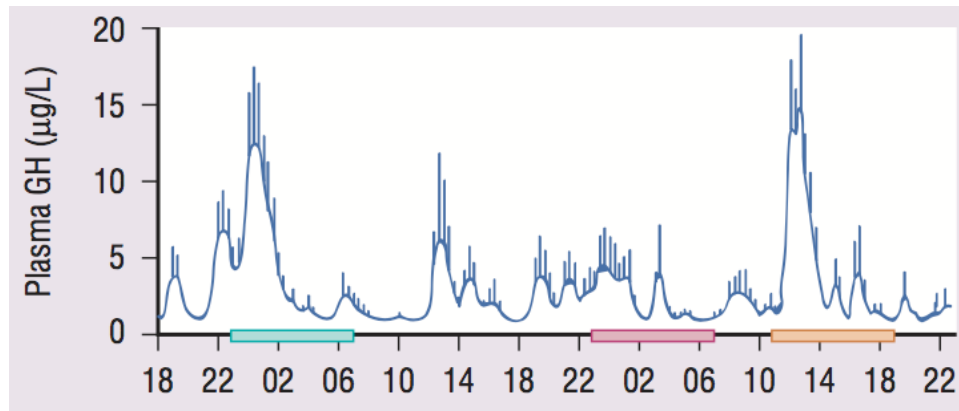


Figure 15: Synthèse de GH en fonction du sommeil (heures). La période verte correspond à un sommeil normal, la période rouge à une privation de sommeil, et la période jaune à un sommeil récupérateur diurne.

La figure ci-dessus montre que la sécrétion de GH est maximum durant le sommeil, et que la privation de sommeil (période rouge) diminue de manière importante sa synthèse. Après une nuit de privation de sommeil, la GH est de nouveau synthétisée lors d'une période de récupération de sommeil. Les éveils intra-nuit interrompant le sommeil ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de GH. La fragmentation de sommeil diminue également la production nocturne de GH (80,81).

Il existe une relation entre l'apparition d'ondes lentes delta et l'élévation des concentrations sanguines en GH. La libération maximale de GH a lieu dans les premières minutes suivant l'apparition du sommeil lent profond (79,82).

La production de GH est maximale chez l'adulte jeune comme nous pouvons le voir sur la figure ci-dessous (60).

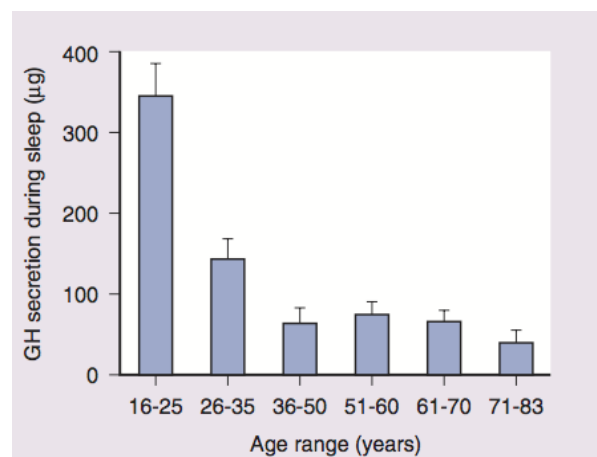


Figure 16 : Sécrétion de GH en fonction de l'âge

TSH

Le niveau diurne de concentration en TSH est faible et est suivi par une augmentation de la synthèse en début de soirée. La synthèse est maximale en milieu de nuit et amorce une diminution en seconde partie de nuit. Le pic de TSH apparaissant bien avant l'heure du coucher, cela suggère que la synthèse de TSH est rythmée de manière circadienne. Néanmoins, un effet marqué de la privation de sommeil sur la synthèse de TSH met en évidence l'influence du sommeil sur cette sécrétion. Comme montré dans la figure ci-dessous, la synthèse de TSH est augmentée de plus de 200% lors d'une privation de sommeil. Le sommeil exerce donc un effet inhibiteur sur la sécrétion de TSH (83,84).

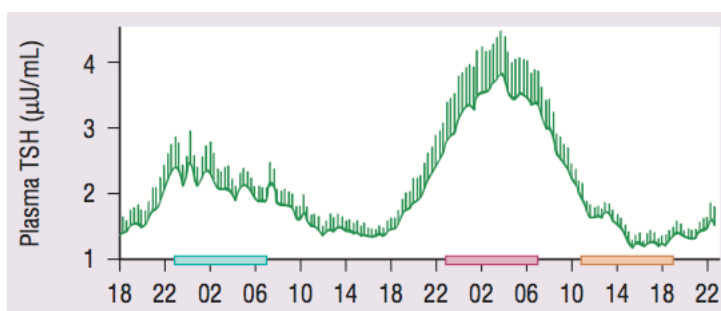


Figure 17 : Synthèse de TSH en fonction du sommeil (heures). La période verte correspond à un sommeil normal, la période rouge à une privation de sommeil, et la période jaune à un sommeil récupérateur diurne

Prolactine (PRL)

La sécrétion de prolactine s'élève peu de temps après l'endormissement. Elle est à son maximum en milieu de nuit.

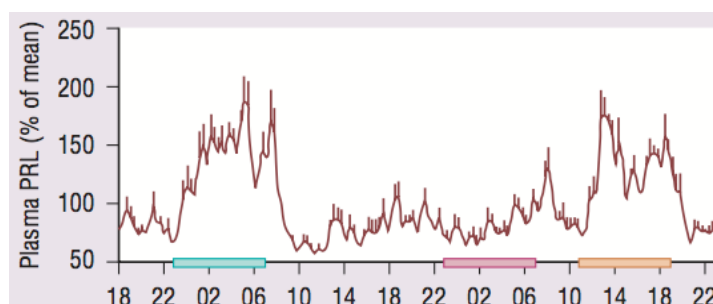


Figure 18 : Synthèse de PRL en fonction du sommeil (heures). La période verte correspond à un sommeil normal, la période rouge à une privation de sommeil, et la période jaune à un sommeil récupérateur diurne.

Le réveil et les éveils intra-nuits interrompant le sommeil sont associés à une inhibition de la sécrétion de PRL (85). Une privation de sommeil est associée à une diminution de la sécrétion de PRL, alors que la PRL est de nouveau synthétisée lors d'une période diurne de sommeil récupérateur comme montré dans la figure ci-dessus. Le sommeil, quelle que soit l'heure de la journée, stimule donc la production de PRL. La

sécrétion de PRL est inhibée par la dopamine, et cette inhibition est levée durant le sommeil (85). De plus, Il existe une association entre augmentation de la sécrétion de PRL et la présence d'ondes lentes à l'EEG (86).

Glycémie et insuline

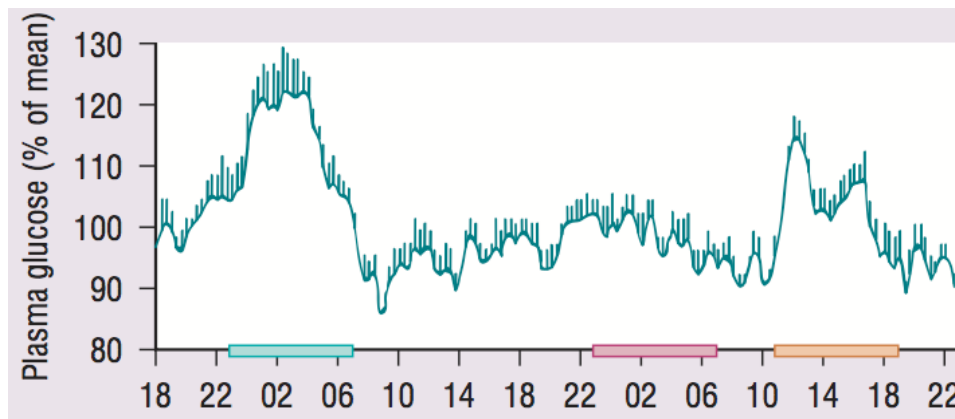


Figure 19 : Glycémie en fonction du sommeil (heures). La période verte correspond à un sommeil normal, la période rouge à une privation de sommeil, et la période jaune à un sommeil récupérateur diurne.

La durée moyenne du sommeil humain étant de 7 à 9 heures, cela implique une période de jeûne prolongée durant la nuit. Or, la figure 19 montre que la glycémie augmente en début de nuit, atteint son maximum en milieu de nuit, reste stable puis décroît en fin de nuit, lors de l'éveil. En contraste, une période de privation de sommeil, donc d'éveil, est associée à une diminution de la glycémie.

Une étude estime que les 2/3 de diminution de l'utilisation de glucose pendant la nuit (donc de l'augmentation de glycémie) est due à une diminution du métabolisme cérébral (87). Cette diminution métabolique a été reliée à la présence de sommeil à ondes lentes, ondes lentes qui sont associées à 30 à 40% de réduction du métabolisme cérébral du glucose par rapport à l'état d'éveil (88).

En fin de nuit, la glycémie diminue pour retourner à ses valeurs précédant le sommeil, et cette décroissance est partiellement due à la présence de sommeil paradoxal en plus grande quantité et à l'éveil qui suivra (89). En effet, l'utilisation de glucose pendant le sommeil paradoxal et l'éveil est plus importante que lors des stades de sommeil lent (88).

Le sommeil lent est donc associé à un « repos » cérébral, alors que le sommeil paradoxal est plutôt « actif » et associé à une consommation de glucose élevée.

Contrôle émotionnel et équilibre de l'humeur

Beaucoup d'études se sont intéressées aux effets de la privation de sommeil sur l'état psychique de l'individu. La plupart de ces études rapportent une corrélation négative entre privation de sommeil et humeur. Les affects négatifs sont majorés, ainsi que la tension, l'anxiété, la confusion et la fatigue (90). L'équipe de Minkel a démontré une diminution de l'expressivité émotionnelle sur l'expression faciale chez des sujets ayant expérimenté une privation de sommeil (91).

Le sommeil a-t-il un effet régulateur de l'humeur ? Plusieurs théories ont été conceptualisées. La première postule que le sommeil agit sur les circuits neuronaux impliqués dans l'émotion. Une privation chronique de sommeil mène à un dérèglement des fonctions du cortex préfrontal médian, et à une diminution des capacités de l'individu à inhiber les émotions négatives (92). Une étude de neuroimagerie par IRM a montré une majoration de l'activité de l'amygdale lors de privation de sommeil, en réponse à des stimuli négatifs. Les résultats montraient aussi des interconnexions diminuées entre amygdale et cortex préfrontal médian, lequel est impliqué dans le contrôle inhibiteur via ses projections elles aussi inhibitrices sur l'amygdale (93). Il a également été démontré que le manque de sommeil amplifiait les réactions à des stimuli positifs (via des images à valence émotionnelle positive), via l'activation du circuit mésolimbique (94). On note aussi une augmentation de l'activité dopaminergique dans le circuit de la récompense à la suite d'une privation de sommeil (95). Ces données sont cohérentes avec le bénéfice observé d'une privation de sommeil aiguë sur l'humeur de patients souffrant de dépression (96). La seconde théorie s'intéresse au rôle du sommeil paradoxal sur l'humeur, suite à l'observation d'altération du sommeil paradoxal associées à des affections psychiatriques désorganisant la thymie de l'individu (97). Il a été suggéré que le sommeil paradoxal servait de modulateur des processus cérébraux affectifs. La dernière théorie suggère que la privation chronique de sommeil empêche l'encodage des souvenirs plus spécifiquement positifs ou neutres, alors que cela n'affecte pas l'encodage des souvenirs négatifs (98).

Sommeil et système immunitaire

Les mécanismes du contrôle du sommeil et le système immunitaire possèdent certaines molécules régulatrices en commun (99). Les plus étudiées et les mieux caractérisées sont des cytokines pro-inflammatoires : l'IL (interleukine) 1 beta et le TNF

(Tumor Necrosis Factor) – alpha. Ces deux molécules ont un rythme de production circadien et varient en fonction de l'état veille-sommeil. Ainsi, leurs concentrations seront à leur maximum lorsque le sommeil sera le plus profond. Ces deux molécules sont des éléments-clés de la phase aiguë de la réponse inflammatoire et sont également impliquées dans la régulation du sommeil lent. L'augmentation de production de ces cytokines lors d'une infection induit en parallèle la production de sommeil lent. C'est pourquoi nous avons tendance à dormir davantage dans cette situation (60).

Une privation de sommeil engendre-t-elle alors un affaiblissement de la fonction immunitaire ? La littérature n'apporte pour l'instant pas de conclusion homogène sur le sujet. La plus grande proportion des études irait dans le sens d'une diminution voire d'une suppression de la fonction immunitaire lors d'une privation chronique de sommeil, alors que paradoxalement, une privation de sommeil de courte durée (de quelques heures) potentialiserait la fonction immunitaire. La plupart de ces études n'ont pour l'instant été réalisées que sur des animaux (60).

Repos du système cardiovasculaire et respiratoire

Les différents stades de sommeil ont des impacts eux aussi différents sur la fonction cardio-respiratoire.

Le stade initial de sommeil, léger et lent, est caractérisé par une période de stabilité du système nerveux autonome (SNA). Pendant cette période du cycle de sommeil, la fonction cardio-vasculaire voit son intensité diminuée de moitié voire plus, progressivement depuis l'éveil jusqu'au stade 4 (100). En général, cette stabilité du SNA, caractérisée par une hypotension, une bradycardie, une réduction des résistances vasculaires et du débit cardiaque, permet un certain « repos », durant lequel le cœur a l'opportunité de restaurer son métabolisme (101).

A l'inverse, le sommeil paradoxal est caractérisé par d'importantes fluctuations de cette homéostasie cardiovasculaire. La fréquence cardiaque varie considérablement, avec des épisodes de tachycardie et de bradycardie (102,103). La fréquence respiratoire devient irrégulière et peut conduire à une réduction de l'oxygénation du sang, particulièrement dangereuse pour les personnes souffrant de pathologies cardiaques ou pulmonaires (102).

Le rêve

La découverte du sommeil paradoxal au début des années 1950 et sa forte corrélation avec l'apparition de rêves a donné naissance à une hypothèse faisant du sommeil paradoxal le seul lieu du rêve (Dement & Kleitman, 1957). Cette hypothèse a plus tard été réfutée par la recueil expérimental de rapport de rêves pendant des phases de sommeil lent (Foulkes 1962), ou bien au moment de l'endormissement (Foulkes & Vogel 1965) (104).

Une étude japonaise de 2004 confirme que des rêves peuvent aussi bien se produire durant des phases de sommeil paradoxal que lors de phases de sommeil lent chez des sujets testés en cours de polysomnographie. Aussi, dans une étude franco-suisse de 2012, Oudiette et ses collaborateurs ont totalement supprimé le sommeil paradoxal grâce à un antidépresseur tricyclique, la clomipramine. Malgré la suppression du sommeil paradoxal, les participants de l'étude rapportaient tout de même des expériences de rêves (105).

Elle met également en évidence la différence qualitative des rêves entre ceux effectués pendant le sommeil paradoxal et ceux du sommeil lent. Les rêves se produisant durant le sommeil paradoxal seraient plus vivides, plus chargés émotionnellement que lors des autres stades de sommeil. De plus, les rêves sont plus longs et plus fréquents lorsqu'ils se produisent en sommeil paradoxal (106).

Par ailleurs, dans cette même étude, les rêves montraient un pic d'apparition au petit matin, soit juste avant le réveil. Il apparaissait donc que les humains sont plus enclins à rêver à certaines heures matinales de la journée (106).

4. Neurophysiologie du sommeil

a. Historique

Les premières recherches concernant la neurobiologie des états de veille et de sommeil eurent lieu au début du XXème siècle.

En 1915, durant la première guerre mondiale, l'Europe est touchée par une épidémie d'encéphalite virale dont une forme se manifeste par un état de somnolence quasi-permanent, avec une issue mortelle la plupart du temps. Un neurologue viennois, Constantin Von Economo, s'y intéresse de près et présente, en avril 1917, devant la Société Viennoise de Neurologie et de Psychiatrie ce qu'il appela « encephalitis lethargica »

(encéphalite léthargique), aujourd'hui appelée « Von Economo disease ». Grâce aux autopsies qu'il réalisa sur les victimes de l'épidémie, Von Economo mit en évidence des lésions de l'hypothalamus postérieur, responsables selon lui de la clinique léthargique des patients. Ceux qui, au contraire, souffraient de la symptomatologie inverse, donc d'insomnie quasi-permanente, révélaient avoir des lésions de l'hypothalamus antérieur. Le neurologue viennois émit alors l'hypothèse que des centres intervenant spécifiquement dans la genèse de l'éveil et du sommeil étaient localisés dans l'hypothalamus. Selon lui, l'hypothalamus postérieur était important pour le maintien de l'éveil, et l'hypothalamus antérieur pour l'induction du sommeil (107,108).

Les hypothèses de Von Economo furent confirmées par J.H. Nauta lors d'expériences chez l'animal. Celui-ci démontra qu'une section de l'hypothalamus chez des rats affectait sévèrement leurs états de veille et de sommeil, quelle que soit la localisation de la lésion. Plus particulièrement, les lésions de l'hypothalamus postérieur affectaient la capacité du rat à se maintenir en éveil, et celles de l'hypothalamus antérieur sa capacité à dormir. Il conclut donc à l'existence d'une structure hypothalamique postérieure d'éveil, qu'il appela « *waking centre* », et à celle d'une structure identifiée dans la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur, impliquée dans l'induction du sommeil, qu'il qualifia de « *sleep centre* » (109).

Dans les années 1930, le neurophysiologiste Frederic Bremer suggéra l'importance du tronc cérébral dans l'activation corticale.



Figure 20 : Frederic Bremer

Grâce à ses expériences de transection cérébrale et d'enregistrement de l'activité corticale chez le chat, Bremer démontra qu'une préparation dite « cerveau isolé », c'est-à-dire une section cérébrale isolant les hémisphères cérébraux du tronc cérébral, induisait un sommeil lent permanent chez le chat.

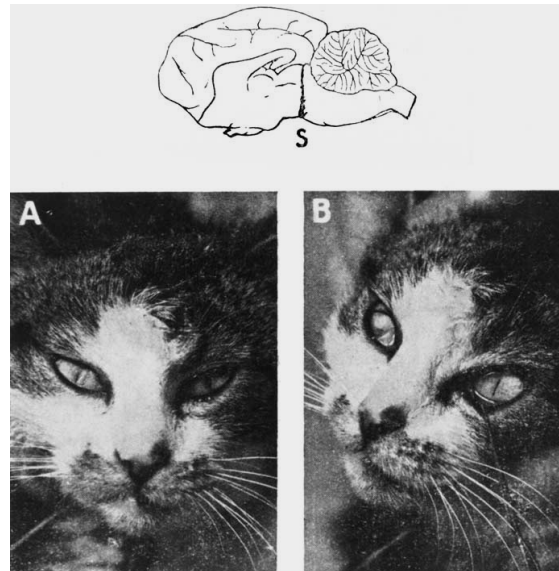


Figure 21: L'expérience de cerveau isolé de Bremer. Le chat a les yeux immobiles et les pupilles fissurées.

A l'inverse, une préparation dite « encéphale isolé », consistant en une section plus postérieure que la précédente et maintenant joints les hémisphères et le tronc cérébral, préservait chez le chat l'alternance veille/sommeil (110).

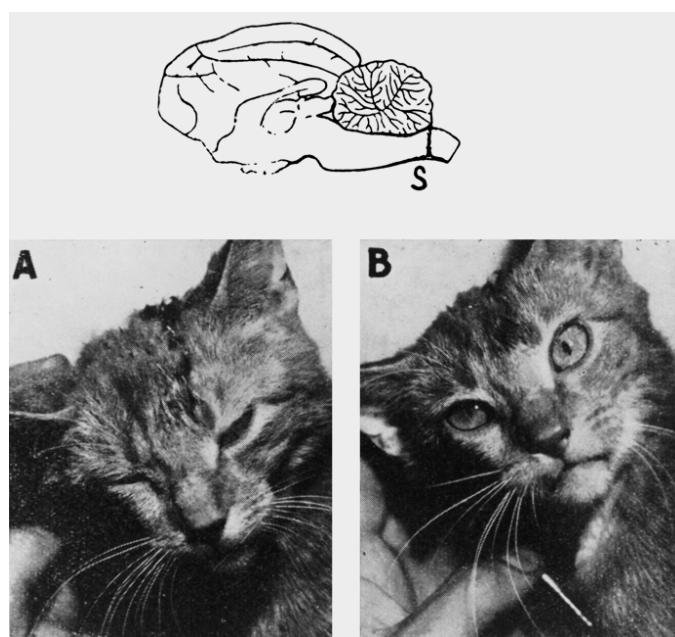


Figure 22 : L'expérience encéphale isolé de Bremer

Le sommeil, selon Bremer, était donc le résultat d'une désafférentation sensorielle du cortex cérébral, ce qui concordait avec les théories passives du sommeil prédominantes à l'époque.

La découverte de la formation réticulée par Moruzzi et Magoun en 1949 donna un nouvel éclairage aux découvertes de Bremer. Ces deux scientifiques démontrèrent que la stimulation électrique de la formation réticulée, se trouvant à l'intérieur du tronc cérébral (celle-ci s'étendant du bulbe rachidien jusqu'à la partie antérieure du mésencéphale), induisait une activation du cortex. Ils en tirèrent la conclusion que le tronc cérébral contenait les structures qui étaient à l'origine et responsables de l'activation corticale, et donc de l'état d'éveil (110).

Michel Jouvet, neurobiologiste lyonnais considéré comme l'un des pionniers de l'hypnologie, travailla et effectua des recherches de 1954 à 1955 avec Moruzzi et Magoun en Californie, avant de revenir effectuer sa carrière en France à l'université Claude Bernard à Lyon. Il fut à l'origine, en 1961, du concept du sommeil paradoxal. Il classa le sommeil en ses différents stades, différenciant le sommeil télencéphalique (correspondant au sommeil à ondes lentes sur le tracé EEG, également appelé sommeil lent) du sommeil rhombencéphalique (le sommeil paradoxal, durant lequel sont enregistrés des mouvements oculaires rapides).

Les décennies suivantes verront la multiplication d'expériences de stimulations, lésions, transsections cérébrales combinées à des enregistrements EEG et permettront la détermination des différentes structures impliquées dans la régulation du sommeil et de l'éveil.

b. Genèse de l'éveil

L'éveil serait contrôlé par un ensemble complexe de systèmes s'inter-régulant, sans que l'absence de l'un d'entre eux ne soit critique pour son maintien. Voici ces différents systèmes, qui peuvent être classés selon trois voies principales de neurotransmission :

1. **La voie cholinergique** des noyaux du tegmentum pontique – noyaux mésopontins :

Ce système est l'un des principaux responsables de l'éveil. Le neuromédiateur de ce système est l'acétylcholine. Les neurones cholinergiques, situés dans la partie dorsale du tegmentum pontique, vont en partie innover le thalamus, plus particulièrement le noyau

réticulaire (111). L'influx cholinergique va inhiber les générateurs thalamiques de rythmes synchronisés, et va alors induire une désynchronisation corticale (via les neurones thalamo-corticaux) responsable de l'éveil. Cette action activatrice par dépolarisation des neurones thalamo-corticaux et corticaux est qualifiée de *nicotinique*. Ainsi, la libération d'acétylcholine dans le cortex est maximale pendant l'éveil, et minimale pendant le sommeil lent.

Le noyau réticulaire contient des neurones GABAergiques qui, via l'Acide Gamma Amino-Butyrique, ont un rétrocontrôle inhibiteur sur le thalamus. Le système d'éveil, médié par l'acétylcholine, inhibe le noyau réticulaire, ce qui ouvre la voie à une transmission thalamo-corticale impliquée dans l'éveil (111).

2. La voie monoaminergique contenant :

- Le système noradrénergique du locus coeruleus

Le locus coeruleus, un noyau du pont situé près de la jonction ponto-mésencéphalique, est le plus important agglomérat de neurones noradrénergiques du système nerveux central. Il est impliqué dans la fonction d'éveil mais également dans la régulation du système nerveux autonome, étroitement liée à celle des états de veille/sommeil.

Ce noyau est connu comme étant un des promoteurs majeurs de l'éveil, son activation résultant en une majoration des signes d'alerte EEG. Ses neurones noradrénergiques ont de multiples projections de nature excitatrice sur :

- La majorité du cortex cérébral ;
- Les neurones cholinergiques promoteurs de l'éveil du télencéphale basal ;
- Les projections corticales des neurones excitateurs du thalamus ;
- Les neurones sérotoninergiques promoteurs de l'éveil du raphé dorsal ;
- Les neurones cholinergiques du tegmentum pédiculopontin et du noyau tegmentaire latérodorsal.

Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus ont également une propriété inhibitrice via leurs projections sur les neurones GABAergiques promoteurs de sommeil du télencéphale basal et de l'aire pré-optique ventrale du thalamus (112).

L'activité unitaire des neurones du locus coeruleus augmente donc pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil.

- Le système sérotoninergique des noyaux du raphé (dorsal et médian)

La sérotonine (5HT), dont les récepteurs sont classés en 7 catégories, a été beaucoup étudiée ces trente dernières années sur les plans génétique, neurochimique, électrophysiologique et neuropharmacologique. Ces études ont mis en évidence ses fonctions activatrice de l'éveil et inhibitrice du sommeil paradoxal.

Les neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé ont de multiples efférences, et innervent :

- Le cortex cérébral ;
- L'amygdale ;
- Le télencéphale basal ;
- Le thalamus ;
- Certaines aires hypothalamiques ;
- Les autres noyaux du raphé ;
- Le locus coeruleus ;
- La formation réticulée.

Les neurones sérotoninergiques reçoivent en retour des afférences inhibitrices provenant de l'aire ventrale pré-optique et d'autres régions, médiées principalement par l'Acide Gamma-Amino-Butyrique et la mélatonine. Ces afférences GABAergiques et mélatoninergiques contribuent à l'inhibition des neurones sérotoninergiques pendant le sommeil. Ceux-ci reçoivent également des afférences excitatrices, médiées par des monoamines (adrénaline, dopamine et histamine), l'orexine ou encore l'acétylcholine, renforçant leur activation pendant l'état d'éveil (113).

- Le système glutamatergique du noyau parabrachial – formation réticulée

Le noyau parabrachial regroupe deux entités distinctes : le noyau pédiculopontin tegmentaire (pedunculo pontine tegmental nucleus, PPT) et le noyau latérodorsal tegmentaire (laterodorsal tegmental nucleus, LDT), qui se trouvent au niveau de la jonction ponto-mésencéphalique. L'ensemble de ces deux noyaux est impliqué dans la genèse de l'éveil via deux voies : l'une dorsale, l'autre ventrale.

La voie dorsale est quasi-directe et se projette dans certaines zones spécifiques du thalamus, qui, elles, se projettent dans l'ensemble du cortex. Lorsqu'elles sont activées, les terminaisons de ces fibres relarguent du glutamate, un neurotransmetteur excitateur, et

produisent un éveil général du cortex cérébral.

La voie ventrale est, quant à elle, plus complexe et possède plusieurs relais. Elle interagit notamment avec le système orexinergique du noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur (114).

- Le système dopaminergique de la substance grise périaqueducale ventrale

Le rôle de la dopamine dans la régulation des états de veille et sommeil n'est pas encore parfaitement compris. L'implication de la dopamine dans le contrôle du mouvement, les réponses émotionnelles, l'addiction et la douleur ont été démontrés, mais son rôle dans la régulation veille-sommeil demeure encore obscur.

Des études récentes suggèrent que l'influence éveillante de la dopamine impliquerait des neurones de la substance grise périaqueducale ventrale, située à proximité des neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal. Ces neurones auraient des projections essentiellement sur le locus coeruleus (noradénergique), les neurones cholinergiques du télencéphale basal et le cortex préfrontal. La lésion de ces neurones dopaminergiques entraîne, chez le rat, l'augmentation de la quantité de sommeil.

Ainsi, les neurones dopaminergiques de la substance grise périaqueducale pourraient eux aussi contribuer au maintien de l'éveil à travers leurs projections sur les systèmes de régulation veille/sommeil.

Les effets éveillants et stimulants de substances dites « psychostimulantes » telles que la cocaïne ou les amphétamines sont liés, entre autres, au blocage de la recapture ou à la stimulation de la libération de dopamine au niveau cortical (108).

Il a également été démontré que la caféine augmente le taux de dopamine dans le striatum, lieu de haute concentration en récepteurs dopaminergiques (115).

- Le système histaminergique tubéro-mamillaire de l'hypothalamus

Le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus contient environ 64 000 neurones chez l'homme. C'est la seule source endogène d'histamine. L'histamine est le principal neurotransmetteur du noyau tubéro-mamillaire (116). Les neurones à histamine ont de nombreuses projections à travers le cortex, et reçoivent en retour des projections monoaminergiques, cholinergiques et peptidergiques. Ils promeuvent ainsi l'éveil cortical via leur activation (116).

Les effets sédatifs des médicaments antihistaminiques (anti-H1) ont suggéré en premier l'existence d'une propriété éveillante de l'histamine. En effet, il a été prouvé que les traitements affectant la transmission histaminergique induisaient une diminution de l'activité corticale allant jusqu'à l'induction du sommeil. Au contraire, d'autres études ont démontré que l'augmentation de la concentration d'histamine par des inhibiteurs de sa dégradation était vectrice d'éveil (116).

3. Le système orexinergique de l'hypothalamus latéral

Les orexines, également connues sous le nom d'hypocrétines, sont deux peptides OXA et OXB (ou HCrt1 et HCrt2) dérivant du clivage protéolytique du peptide encodé par le gène de la prépro-orexine (ou prépro-hypocrétine). Les neurones à orexine sont presque exclusivement situés dans la région de l'hypothalamus latéral, non loin des neurones histaminergiques cités ci-dessus (116). Comme les neurones à histamine, les neurones orexinergiques possèdent des projections dans tout le cortex. Outre l'orexine, ils contiennent également du glutamate, de nature excitatrice, et certaines dynorphines inhibitrices (117). Les récepteurs à orexine sont exprimés dans le système nerveux, mais également en-dehors. Le nom d'orexine a été donné, dans un premier temps, afin d'indiquer que cette molécule avait un rôle dans la prise alimentaire (34). En effet, l'orexine stimule l'appétit et la prise alimentaire. Il est devenu évident très tôt que ces peptides avaient également un rôle important dans la régulation comportementale et dans l'architecture du sommeil (118,119). En effet, une insuffisance en orexine serait à l'origine de la narcolepsie-cataplexie, alors qu'un surdosage (après une privation de sommeil ou certains phénomènes métaboliques) (120,121), prédisposerait à l'addiction et à la compulsion (122).

Les neurones à orexine sont donc actifs durant l'éveil et leurs décharges semblent être corrélées à la tonicité musculaire. En effet, une étude de 2005 a démontré que les décharges des neurones à orexine étaient positivement corrélées aussi bien à l'activité électromyographique qu'à l'activité EEG gamma durant l'éveil, et négativement corrélées avec les ondes lentes (ondes delta) de l'EEG (123). Les neurones à orexine stimuleraient donc la tonicité musculaire et l'activation corticale responsable de l'éveil, en se dépolarisant *avant*, aussi bien que *pendant*, l'éveil actif (123).

Les neurones à orexine sont à leur plus haut niveau d'activité durant l'éveil, associé à une

tonicité musculaire également élevée. Ils deviennent silencieux pendant le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal qui sont caractérisés par, respectivement, une hypotonie et une atonie musculaires. Lors de la transition depuis le stade de sommeil lent profond au stade d'éveil, ou depuis le sommeil paradoxal au stade d'éveil, les neurones à orexine « anticipent » le retour à une activité EMG en déchargeant. Ces résultats seraient concordants avec l'hypothèse que ces neurones orexinergiques promoteurs d'éveil jouent un rôle dans le contrôle de la tonicité des muscles posturaux.

En revanche, l'activité des neurones à orexine décroît lors de l'éveil calme, en l'absence de mouvement. Lorsque la tonicité musculaire est basse ou absente, comme lorsque nous sommes allongés, les neurones à orexine vont donc cesser de décharger (124–126). Le mouvement active la production d'orexine qui, à son tour, va être impliquée dans les mouvements musculaires et la locomotion comme décrit sur la figure ci-après.

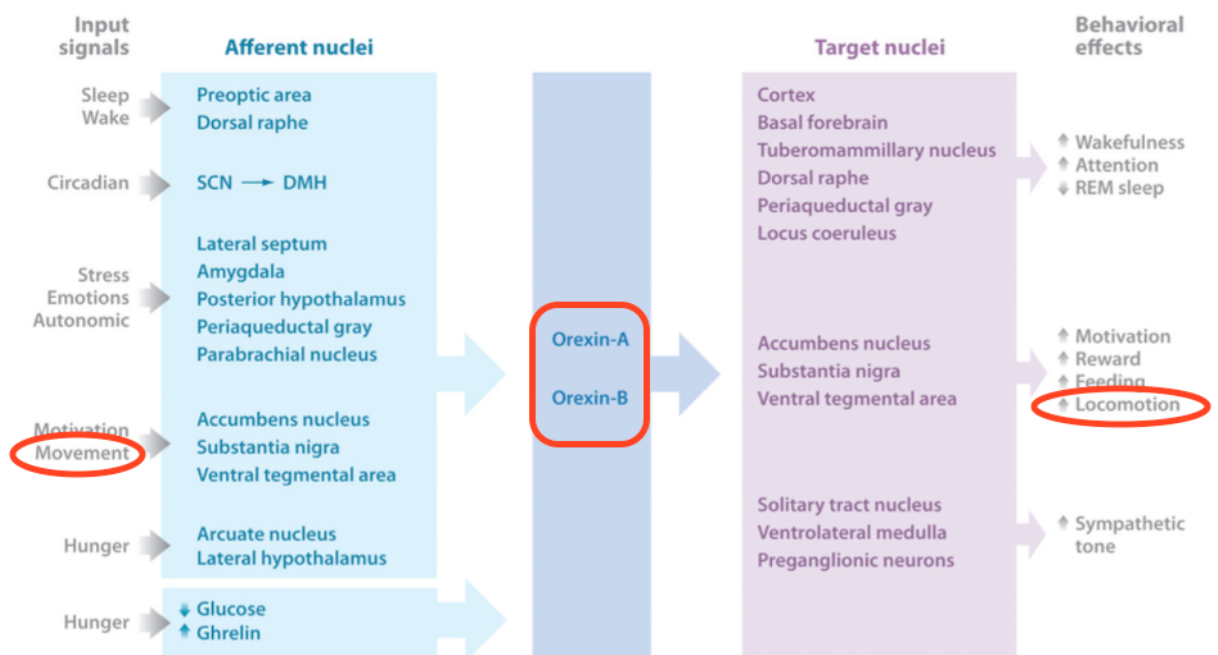


Figure 23 : Différents signaux activant la production d'orexine et les effets de celle-ci (127)

L'activation de la production d'orexine est donc impliquée dans le maintien d'une pression de sommeil chez l'individu. Plus celui-ci va se mouvoir, plus l'orexine sera sécrétée, plus il sera réveillé et plus importante sera alors la pression de sommeil. Une pression de sommeil importante entraînera un endormissement rapide. En revanche, si le sujet reste allongé une partie importante de la journée, sa tonicité musculaire basse ou nulle, peu voire

pas d'orexine sera sécrétée et la pression de sommeil pourrait s'en trouver diminuée.

Nous voulons ici démontrer l'intérêt d'éviter la station allongée et de maintenir une activité pendant la journée afin de maintenir, voire d'accroître, la pression de sommeil, afin de faciliter l'endormissement chez les individus ayant des perturbations du sommeil, et notamment chez les sujets dépendants.

c. Genèse du sommeil

- Le système GABAergique de la zone ventrale de l'aire pré-optique

Les travaux de Von Economo du début du siècle ont introduit le rôle important de l'hypothalamus antérieur dans la genèse du sommeil. En effet, les patients souffrant de la forme insomniacque de l'*encephalitis lethargica* présentaient des lésions spécifiques de cette région, alors que ceux souffrant de la forme opposée, donc de somnolence quasi-permanente, avaient des lésions de la partie postérieure de l'hypothalamus. L'hypothèse du neurologue viennois sera vérifiée par les expériences de lésions/stimulations chez le rat.

La partie impliquée de l'hypothalamus serait plus précisément le noyau ventro-latéral pré-optique (VLPO). En effet, les neurones du VLPO sont inducteurs de sommeil, et leur perte, comme par exemple lors d'expériences de lésions ciblées, induisent une insomnie ainsi qu'une fragmentation du sommeil (Lu et al., 2000).

Les neurones du VLPO peuvent être différenciés en deux populations :

- Ceux du cœur de l'aire pré-optique, qui se projettent majoritairement sur le noyau tubéro-mamillaire ;
- Les autres, plus diffus, qui se projettent en grande partie sur le locus coeruleus et sur les noyaux du raphé médian et dorsal.

Il a été démontré que les interactions entre VLPO et les composants du système de genèse d'éveil s'inhibent mutuellement, et induisent une sorte de circuit électrique permettant un switch veille/sommeil, que l'on appelle « circuit flip-flop » (Gallopín et al., 2000 ; Saper et al., 2001 ; McGinty and Szymusiak, 2000).

Les neurones du VLPO, majoritairement GABAergiques donc de nature inhibitrice, se projettent sur les systèmes d'éveil et reçoivent en retour de nombreuses afférences de ces noyaux. La majorité des neurones GABAergiques du VLPO sont donc inhibés par les

neuromédiateurs cités précédemment, à savoir la noradrénaline, l'acétylcholine et la sérotonine.

Il a également été suggéré que la dégénérescence cellulaire, notamment celle liée à l'âge, affaiblissait le système « flip-flop », et conduisait à une fragmentation du sommeil et à une somnolence diurne augmentée (se manifestant sous forme de siestes plus fréquentes) qui constitue une plainte fréquente chez les personnes âgées (128).

- Le système GABAergique du cortex cérébral

De récentes études ont suggéré, conjointement à celle des neurones de l'aire pré-optique, la participation d'interneurones GABAergiques corticaux dans la genèse du sommeil lent. Une étude de 2011 a démontré que lors d'une période suivant une privation de sommeil, une petite partie de ces interneurones s'activait, parallèlement aux ondes lentes caractéristiques de ce stade de sommeil. Ces interneurones GABAergiques se distinguent par la production de la *nitric oxide synthase* (NOS), enzyme qui participerait à l'homéostasie du sommeil lent (129).

- Sommeil paradoxal : le rôle du pont et de l'acétylcholine

Le sommeil paradoxal a été décrit pour la première fois par Eugene Aserinsky en 1953. Il fit la découverte de ce type de sommeil après avoir observé pendant de longues heures les mouvements oculaires de sujets endormis. Aidé de William Dement et Nathaniel Kleitman, il démontra que cet état de mouvements oculaires rapides était corrélé à la production de rêve et à une augmentation de l'activité cérébrale. D'autres physiologistes associèrent dans les années 1960-1970 l'activation de certaines cellules à localisations cérébrales spécifiques à un état allant de l'éveil, au sommeil lent, en passant par le sommeil paradoxal. Ainsi, ils démontrèrent qu'un groupe de cellules à médiation monoaminergique diminuait son activité depuis l'état d'éveil jusqu'à l'état de sommeil paradoxal, ainsi appelées cellules « REM-off », et qu'une autre population cellulaire avait au contraire une activité maximale durant le sommeil paradoxal, cellules alors appelées « REM-on ».

Les cellules « REM-on » et « REM-off » seraient localisées dans le pont, ventralement au locus coeruleus (111), et auraient des interactions réciproques via leurs neuromédiateurs. Le neuromédiateur des cellules « REM-on » est l'acétylcholine, et celui des cellules « REM-off »

est la noradrénaline (130). Des versions plus récentes de ce modèle admettent qu'en fait, des cellules « REM-on » et « off » auraient une plus large distribution dans d'autres régions cérébrales, et incluraient également des populations cellulaires à médiation glutamatergique et GABAergique.

Le pont est à la fois nécessaire et suffisant pour générer le sommeil paradoxal, en particulier la partie dorso-latérale. Les neurones de cette région ont un profil « REM-on », avec une activité électrique maximale durant le sommeil paradoxal. Les concentrations d'acétylcholine, neuromédiateur des cellules « REM-on », à ce niveau sont plus élevées lors des phases de sommeil paradoxal que lors du sommeil lent ou lors de l'éveil (111).

Durant le sommeil paradoxal, l'activation de la région dorso-latérale du pont régule les différentes manifestations physiologiques ayant lieu à ce moment, notamment les mouvements oculaires rapides et l'atonie musculaire (131).

- Le système circadien

Les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) localisés dans l'hypothalamus antérieur orchestrent un rythme circadien dans le corps humain à travers des mécanismes comportementaux et hormonaux (132,133). C'est ce qui est appelé dans le langage courant « l'horloge biologique ». Les cellules des NSC contiennent une horloge moléculaire basée sur des boucles de feedback négatif, et génèrent un rythme d'environ 24 heures en activant la transcription des gènes « clock » (134). Ce système d'horloge moléculaire est également présent dans les tissus périphériques, et prend le nom d'horloges périphériques.

En l'absence d'indices environnementaux, le rythme circadien humain a une période d'environ 24,2 heures (135). L'environnement influence donc l'activité des NSC. Les NSC sont essentiellement entraînés par la lumière, via une voie monosynaptique intrinsèque en provenance des cellules ganglionnaires de la rétine (136). La lumière s'imprime dans un premier temps sur la rétine, puis se transforme en information électrique jusqu'aux NSC. Depuis les NSC, l'information photopériodique est ensuite envoyée à la glande pinéale (137). Durant l'obscurité, la glande pinéale synthétise la mélatonine, une hormone promotrice de sommeil, et agit sur ses récepteurs qui sont largement disséminés dans le corps humain. Elle propage ainsi l'information photopériodique à l'ensemble des tissus et contribue à la

synchronisation des rythmes circadiens à l'ensemble du corps (138). Une faible intensité lumineuse induit le début de sécrétion de mélatonine et constitue le signal du commencement de la « nuit biologique » chez l'Homme. La diminution de mélatonine circulante le matin correspond au début de la « journée biologique » (139).

En complément de la sécrétion de mélatonine, les NSC aident à maintenir une bonne coordination entre les différents rythmes périphériques en régulant des facteurs hormonaux. Par exemple, les NSC contribuent à la sécrétion périodique d'hormones comme les glucocorticoïdes par d'autres tissus (140). Les glucocorticoïdes sont particulièrement importants car ils régulent de multiples rythmes de sécrétion périphériques. Les NSC sont également des régulateurs de la température corporelle, les cascades de transcription de l'horloge biologique étant entraînées par des fluctuations de température interne (141).

B. Neurobiologie des addictions

La consommation répétée d'un produit, ou la poursuite d'un comportement, entraîne des modifications cérébrales fonctionnelles et structurelles de plusieurs circuits neuronaux, dont ceux de la récompense et ceux impliqués dans la gestion des émotions, de l'humeur et des apprentissages. Ces modifications peuvent ensuite affecter la motivation, les habitudes comportementales et les capacités d'adaptation de l'individu. En effet, les produits sont initialement pris par plaisir, puis le plaisir est remplacé par le besoin de consommer, besoin accompagné de routines comportementales liées à des conditionnements, des automatisations et une perte de flexibilité cognitive. Le fonctionnement de l'individu est également affecté : il existe une perte de contrôle de l'individu face au produit, les consommations devenant de plus en plus fréquentes sans capacité de les contrôler. S'associent à cette perte de contrôle des pensées obsédantes vis-à-vis du produit, une recherche et une consommation compulsives avec un besoin impérieux (le *craving*) de reproduire la sensation de plaisir initial, mais aussi d'apaiser un mal-être. Les doses sont progressivement augmentées pour retrouver l'effet de départ, les consommations sont poursuivies en dépit des conséquences physiques et psychiques.

Ces modifications persistent même après un arrêt de longue durée de la consommation, et

elles sont à l'origine de rechutes fréquentes. Elles impliquent des processus relevant de la mémoire (142).

1. Neurobiologie des comportements

On peut distinguer, dans la consommation de produits ou de drogues, plusieurs comportements : l'usage récréatif contrôlé, l'abus et l'addiction. Le risque de passer d'une consommation contrôlée à l'addiction est variable d'un sujet à l'autre. En effet, l'addiction peut apparaître dès la première consommation de toxique chez certains individus.

La neurobiologie des comportements, et par extension des addictions, se focalise sur trois régions cérébrales d'intérêt (143).

- L'amygdale ;
- Le cortex préfrontal ;
- Le noyau accumbens.

L'amygdale est impliquée dans des comportements motivés par la peur (144), le noyau accumbens a un rôle dans les comportements de motivation et de récompense (145). Le cortex préfrontal régule la motivation générale et également l'intensité de la réponse comportementale à un stimulus (146,147).

De récentes études ont montré l'existence d'un circuit neuronal connectant amygdale, noyau accumbens et cortex préfrontal impliqué dans l'analyse de la valence émotionnelle d'un stimulus et médié par des interconnexions glutamatergiques entre ces trois régions cérébrales, ainsi que par des afférences dopaminergiques (148,149).

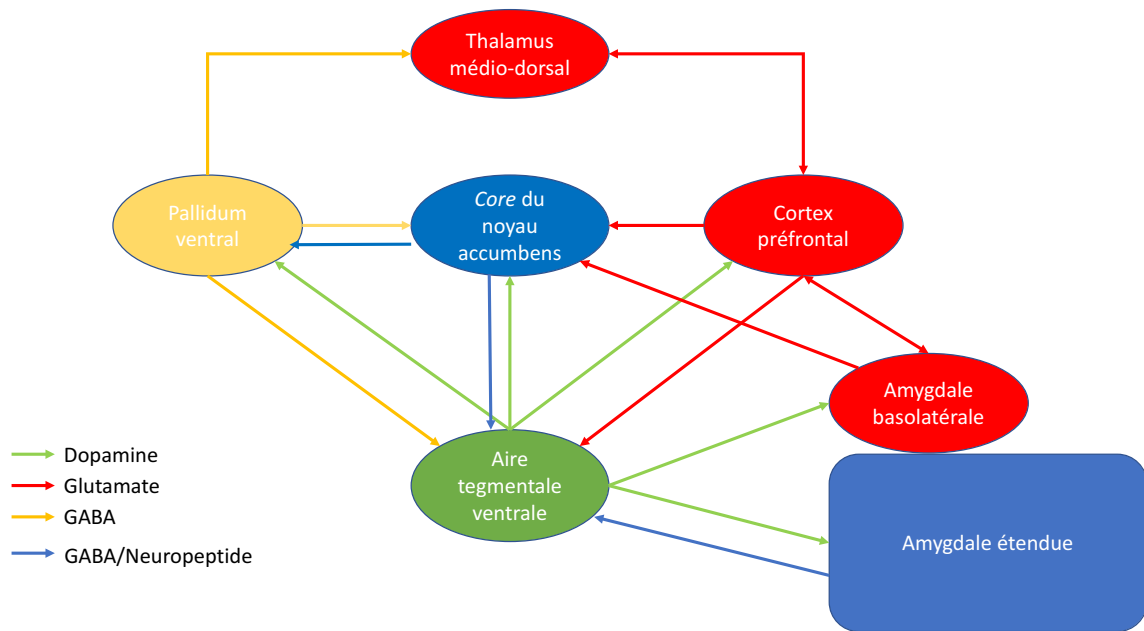


Figure 24 :Circuit neuronal d'analyse de la valence émotionnelle d'un stimulus (143)

La figure ci-dessus illustre ce circuit et y insère trois composants supplémentaires :

- Le noyau accumbens a des projections, faisant intervenir le GABA et des neuropeptides, sur le **pallidum ventral** (faisant partie du putamen, ganglion de la base). Ces projections sont importantes pour l'expression de la motivation comportementale (143) ;
- L'**amygdale étendue**, cluster de plusieurs noyaux interconnectés, conducteur pour partie de facteurs de stress internes et environnementaux (150), agit via un circuit GABA/neuropeptidergique ;
- Un autre circuit neuronal composé de projections GABAergiques depuis le pallidum ventral au thalamus médiodorsal, et des projections réciproques entre le thalamus et le cortex préfrontal impliquées dans la réintégration dans le cortex préfrontal d'informations « sortant du circuit » (143).

La dopamine et l'aire tegmentale ventrale

Les projections efférentes de l'aire tegmentale ventrale libèrent de la dopamine en réponse à un événement motivationnel justifié (151), par exemple, la prise de drogue. La libération de dopamine va agir comme un signal et le circuit impliqué va initier une réponse comportementale adaptée à l'évènement initial. La dopamine va ainsi faciliter

l'apprentissage de nouvelles situations associées à un type de réponse particulière.

La dopamine a donc deux rôles dans le circuit de régulation du comportement :

- Alerter l'organisme de l'apparition d'un nouveau stimulus, et promouvoir la réponse neuronale à ce stimulus par la neuroplasticité (apprentissage) ;
- Alerter l'organisme lors de la réapparition d'un événement ayant déclenché auparavant une réponse comportementale (152,153).

L'amygdale

L'amygdale est particulièrement impliquée dans l'apprentissage et l'activation d'associations entre un événement motivationnel et d'autres stimuli qui vont devenir prédictifs de cet événement (143). Les interactions entre l'amygdale centrale et l'amygdale basolatérale implique des interactions des systèmes autonome et endocrine à travers des projections de noyaux centraux, de l'hypothalamus, et projections de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (149,154).

Le cortex préfrontal

Le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal appartenant au cortex préfrontal sont recrutés lors d'événements motivationnels, ainsi que lors de stimuli prédictifs de tels événements. Ils contribuent à l'émission d'une réponse comportementale à ces stimuli et modulent l'intensité de cette réponse (147). Le cortex préfrontal est activé par la libération de dopamine lors des stimuli de récompense, et est fortement influencé par la prédictibilité de cette récompense (155,156).

Le noyau accumbens

Le noyau accumbens se compose de deux parties différant par leurs connexions anatomiques :

- Le *shell*, enveloppe du noyau connectée à l'aire tegmentale ventrale (ATV) via des connexions dopaminergiques réciproques ;
- Le *core*, noyau relié au cortex préfrontal et recevant des afférences en provenance de l'ATV.

L'enveloppe est fortement liée à l'hypothalamus et l'ATV et est très impliquée dans la régulation des « comportements d'ingestion » (143,157). Les interactions dopaminergiques

réciroques entre l'ATV et l'enveloppe (*shell*) sont importantes dans la modulation de la réponse motivationnelle et contribuent à l'apprentissage des associations avec les événements motivationnels correspondants et à les différencier d'autres perceptions environnementales concurrentes (158,159).

Le noyau (*core*) est, lui, anatomiquement relié avec le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal. Il semble être un des sites principaux impliqués dans l'expression de comportements appris en réponse à des stimuli prédictifs d'événements motivationnels ultérieurs (157,160). L'expression de ces comportements appris dépend d'afférences glutamatergiques en provenance du cortex préfrontal (161). La dopamine est, elle, déversée dans le noyau (*core*) en réponse à des stimuli prédictifs d'une récompense ultérieure et module l'expression des comportements de récompense (162,163).

2. L'addiction : un dérèglement du circuit de la motivation et des apprentissages

L'usage répété de drogues induit une réorganisation du circuit montré en figure 24 et des comportements addictifs caractéristiques sont alors mis en place.

Il est à retenir que le principal neurotransmetteur impliqué dans les comportements addictifs est la dopamine. Toutes les modalités de recherche de drogue requièrent une transmission dopaminergique.

Le circuit de la récompense (ou système mésocorticolimbique) est impliqué dans la motivation et les apprentissages, y compris dans les fonctions les plus basiques nécessaires à la survie de l'individu (manger) et de l'espèce (se reproduire). Ce circuit implique plusieurs aires cérébrales, dont certaines font également partie du contrôle du comportement :

- L'aire tegmentale ventrale (ATV) ;
- Le noyau accumbens ;
- Le cortex préfrontal (CPF) ;
- L'amygdale ;
- L'habénula ;
- L'hypothalamus latéral ;
- L'hippocampe.

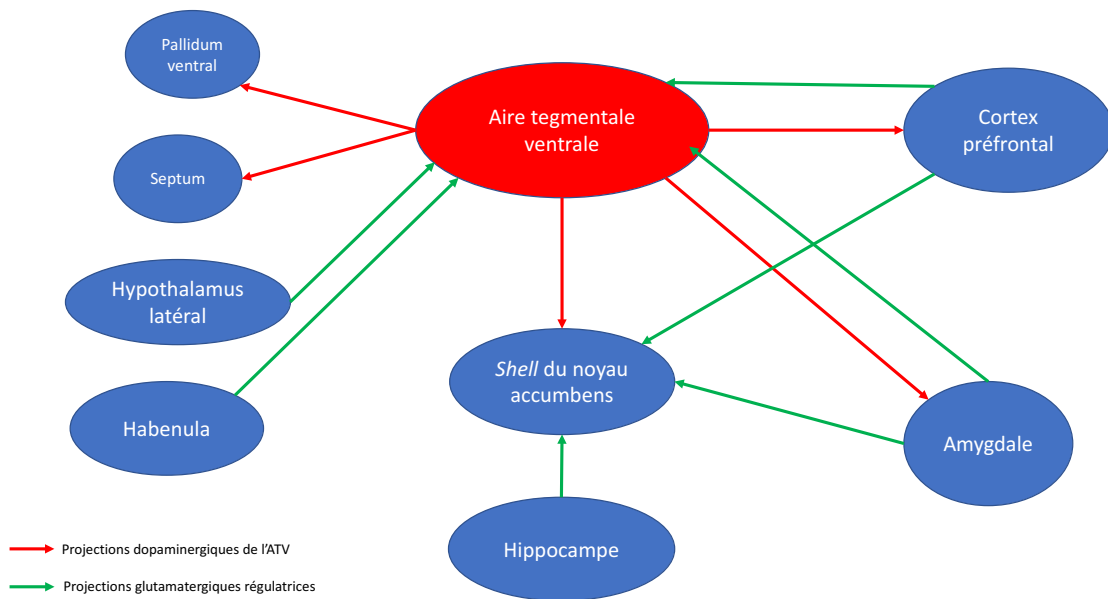


Figure 25 : Circuit neuronal de la récompense

Les neurones dopaminergiques de l'ATV se projettent sur le CPF et le *shell* du noyau accumbens (via le faisceau médian du télencéphale), l'amygdale basolatérale, le septum et le pallidum ventral. Ce système dopaminergique est régulé par plusieurs structures projetant leurs neurones glutamatergiques. Ainsi, l'ATV reçoit les projections glutamatergiques du CPF, de l'amygdale basolatérale, de l'habenula et de l'hypothalamus latéral. Le noyau accumbens en reçoit également via le CPF, l'amygdale et l'hippocampe (164).

La dopamine a été initialement considérée comme un neurotransmetteur du plaisir, elle serait plutôt un signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans une situation précise. Sa concentration augmente de manière importante lors d'une récompense inattendue, ce qui permet de signaler au cerveau l'importance d'un évènement (165,166).

Les produits addictifs vont détourner ce système physiologique de récompense au détriment des stimuli naturels. Avec les produits addictifs, la dopamine augmente à chaque consommation, et de manière plus importante qu'avec des stimuli naturels. Ainsi, la récompense engendrée par la prise du produit sera plus intense que celle obtenue par l'alimentation par exemple. Quelques exemples d'hyperdopaminergie lors de la prise de produits :

- D-amphétamine : 700 % ;
- Cocaïne : 200-500 % ;

- Alcool : 20-50 % ;
- Héroïne : <20 % (167).

La valeur associée aux produits, supérieure à celle des stimuli naturels, représente un puissant signal d'apprentissage. Le choix sera alors orienté vers le produit dans la balance décisionnelle (143).

Les perturbations importantes et répétées du système de récompense vont activer des systèmes de contre-régulation ayant pour but de rétablir l'homéostasie, c'est-à-dire de retrouver l'équilibre initial. Ces contre-régulations conduisent à un nouvel équilibre appelé allostasie. Ce terme a été développé dans le domaine du stress. Il correspond aux efforts d'adaptation constants déployés par l'organisme pour maintenir une stabilité en présence de stressseurs (168). Le processus d'opposition aux drogues (169–171) fait partie de ce système de contre-régulation ; l'internalisation des récepteurs dopaminergiques et le découplage de la signalisation permettent de diminuer les signaux d'apprentissage (172,173). Le cerveau va alors perdre sa capacité à signaler l'apprentissage d'un comportement intéressant pour sa survie et sa motivation à le reproduire. Chaque nouvelle consommation accentue les adaptations (dont la diminution des récepteurs) et incite à augmenter les doses, ou à associer d'autres produits psychoactifs pour induire un effet suffisant. Cette adaptation traduit le phénomène de tolérance.

Entre deux consommations existe un état d'hypodopaminergie au niveau du striatum ventral (dont le noyau accumbens fait partie) et du CPF qui augmente l'impulsivité et la recherche d'une récompense immédiate (174–176).

3. L'altération de la balance des systèmes de stress et antistress

Les phénomènes d'hyperdopaminergie et de contre-régulation concernent davantage les psychostimulants tels que la cocaïne ou les amphétamines que l'alcool, les opiacés ou le cannabis (167). D'autres systèmes intervenant dans la genèse des addictions sont donc concernés, et notamment ceux impliqués dans la régulation de l'humeur, des émotions et du stress (177–179). Le développement d'un phénomène allostatique, comme défini précédemment, au sein de ces neurotransmissions par les consommations répétées va contribuer à développer un état émotionnel négatif (dysphorie, irritabilité, anxiété). Cet état émotionnel négatif va favoriser la poursuite des consommations et la rechute. L'implication

de ces neurotransmissions est encore plus évidente lors de l'interruption des consommations (sevrage ou simple arrêt nocturne). Les systèmes biologiques sont alors totalement déséquilibrés en l'absence du produit, et cela induit une reprise des consommations.

Plusieurs systèmes biologiques sont donc concernés. L'axe corticotrope et le système sympatho-adrénergique s'activent en réponse au stress. C'est un système ancestral de survie qui permet d'apporter l'énergie nécessaire à l'individu pour faire face aux défis (180,181). L'activation sympatho-adrénergique est bien connue lors du sevrage d'alcool ou d'opiacé. Il existe également un système dit CRFergique extrahypothalamique (CRF : *Corticotropin Releasing Factor* ou corticolibérine) qui se trouve notamment au niveau de l'amygdale. L'activité basale de ce système CRFergique augmente au fil des consommations et de l'addiction (182). Son activation est encore plus importante lors d'un sevrage de n'importe quel produit (alcool, opiacé, cocaïne, nicotine, tétrahydrocannabinol). Cette hyperactivité s'accompagne d'une anxiété (167,170,183).

Le système de transmission GABAergique est quant à lui impliqué dans l'addiction à l'alcool. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur, la transmission de GABA a donc des effets sédatif et anxiolytique. L'affaiblissement de ce système ainsi que le renforcement de la transmission glutamatergique excitatrice contribuent aux manifestations anxieuses lors du sevrage (184,185). Dans les autres addictions, l'homéostasie glutamatergique est également altérée et cela affecte la communication entre le CPF et le noyau accumbens, ce qui contribue aux altérations comportementales (186,187).

La régulation de la dopamine implique également les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques, qui s'inhibent mutuellement. Ces interrégulations monoaminergiques disparaissent sous l'action de toxiques. Cela conduit à une hyperréactivité des neurones dopaminergiques qui va engendrer une dérégulation émotionnelle. Cette dérégulation se traduira par une émotivité exacerbée et incontrôlable. Ces anomalies perdurent plusieurs mois après l'arrêt des produits (188–190).

Les perturbations neurobiologiques associées aux addictions ressemblent donc à celles induites par un stress chronique. Le neuropeptide Y (NPY), à distribution encéphalique, a une action opposée à celle du CRF. Il contrebalance donc les effets stressseurs du CRF, ce qui en fait un système antistress. Les niveaux de NPY diminuent avec certaines consommations de toxiques comme l'alcool ou l'héroïne (191). Les cannabinoïdes endogènes, autre système

antistress, sont ubiquitaires dans le système nerveux central et sont notamment impliqués dans les processus émotionnels et motivationnels. Via leurs récepteurs CB1, les endocannabinoïdes facilitent la libération mésolimbique de dopamine induite par l'alcool. Cependant, la consommation chronique d'alcool s'accompagne d'une réduction des récepteurs CB1 qui persiste plusieurs semaines après le sevrage (192). Cette dérégulation endocannabinoïdique pourrait contribuer à la genèse d'un état émotionnel négatif, aux difficultés de gestion du stress et, *in fine*, au risque de rechute (193). D'autres systèmes seraient impliqués, comme la substance P (neurokinine 1), le neuropeptide S, l'adénosine et des hormones comme la ghréline, la leptine, la vasopressine et l'orexine.

En effet, le système à orexine pourrait également avoir un rôle dans le système de récompense, parallèlement à son rôle dans le système d'éveil. Les deux fonctions pourraient être médiées chacune par une population différente de neurones à orexine. Ceux impliqués dans le système de récompense seraient plutôt situés dans l'hypothalamus latéral. Les neurones à orexine situés dans l'aire périfornicale et dans l'hypothalamus dorsomédial seraient impliqués dans la genèse de l'éveil (122).

Ces deux sous-populations de neurones à orexine seraient fonctionnellement différentes car activées par des stimuli différents :

- Les neurones de l'HL seraient activés par un stimulus relatif à une récompense (récompense naturelle comme la nourriture, ou artificielle comme la drogue) ;
- Ceux de l'aire périfornicale et de l'hypothalamus dorsomédial seraient activés par le stress et l'état de veille (122).

Par exemple, Fadel et ses collaborateurs ont démontré que les neuroleptiques stimulant l'appétit activaient préférentiellement les neurones à orexine de l'HL.

Plusieurs études précliniques ont montré une activation spécifique (via une augmentation de l'expression de Fos) des neurones à orexine de l'hypothalamus latéral (HL) lors de comportements de recherche de morphine chez des rats chez qui les chercheurs avaient induit une dépendance à la morphine. De même, ces neurones à orexine de l'HL se trouvaient activés lors de la réinstallation d'une ancienne addiction à la morphine induite chez le rat. La principale cible de ces neurones à orexine de l'HL était l'aire tegmentale ventrale et ses neurones dopaminergiques, qui jouent un rôle crucial dans les comportements de récompense et de renforcement de prise de drogue. Des hypothèses suggéraient alors que les projections des neurones à orexine de l'HL vers l'aire tegmentale

ventrale seraient impliquées dans la rechute faisant suite à l'extinction d'une addiction (122).

4. Un problème d'apprentissage

- Le rôle du conditionnement et du renforcement

Ces deux processus ont un rôle majeur dans l'installation d'une addiction, sa pérennisation et la rechute (194). Il existe deux types de conditionnement :

- Le conditionnement pavlovien, classique : une émotion est associée à une situation. L'évocation de la situation devient suffisante pour générer l'émotion ;
- Le conditionnement opérant : c'est l'apprentissage d'un comportement afin d'être mieux, ou de moins souffrir (195,196).

Il existe ensuite deux types de renforcement :

- Le renforcement positif : associé à une récompense, l'individu consomme pour éprouver du plaisir ;
- Le renforcement négatif : le sujet consomme pour soulager une souffrance, pour apaiser.

Ces deux types de renforcement sous-tendent le *craving*. Il existe alors un *craving* de récompense, impliquant les systèmes dopaminergique et opioïdérique, et un *craving* de soulagement, faisant intervenir les systèmes GABAergique, glutamatergique et CRFergique. L'addiction est donc associée à un apprentissage pathologique, avec un glissement vers des comportements automatisés et compulsifs (197).

- La perte de plasticité

La répétition des consommations entraîne une modification de l'architecture dendritique des neurones par l'accumulation de la protéine delta FosB. Ces modifications morphologiques ont un impact sur la plasticité neuronale, entraînant un défaut de plasticité et par conséquent une diminution de la capacité à développer de nouvelles traces mnésiques et de nouveaux apprentissages. Le comportement vis-à-vis du produit devient alors de plus en plus rigide et compulsif, avec une perte de contrôle face aux contraintes environnementales (198,199).

Nous avons discuté précédemment du rôle du sommeil sur la plasticité neuronale. Associer

des troubles du sommeil à une addiction est, hypothétiquement, d'autant plus délétère vis-à-vis de cette plasticité.

- La dérive vers l'automatisme et l'habitude

Le passage de l'usage contrôlé d'une substance à un usage compulsif a été démontré par le passage du striatum ventral (contenant le noyau accumbens) au striatum dorsal (région impliquée dans les habitudes comportementales) (200,201).

Le conditionnement opérant prend son origine dans le CPF et le striatum ventral (notamment le noyau accumbens), alors que les conditionnements répétitifs et automatiques dépendent du striatum dorsal. La mise en place de ces comportements répétitifs et le passage au striatum dorsal seraient favorisés par la libération répétée de dopamine et par le stress chronique (202).

5. Une perte du contrôle

La perte du contrôle est un élément clé du processus addictif.

Le contrôle du comportement est régulé par le CPF qui contient :

- Le CPF latéral : impliqué dans l'organisation et l'exécution d'actions dirigées dans un but ;
- Le CPF orbitofrontal (ou ventromédian) : rôle dans la prise de décision, l'attribution d'une valence motivationnelle à un stimulus, le contrôle des actions basées sur la récompense ;
- Le cortex cingulaire antérieur : impact sur l'inhibition, l'attention, l'initiation de la récompense, la détection des erreurs, la gestion des conflits, les fonctions autonomes.

Un dysfonctionnement du CPF a été retrouvé en imagerie sous forme d'un hypométabolisme, conduisant à un hypofonctionnement du CPF. Cet hypométabolisme était lié à la diminution des récepteurs dopaminergiques D2, à l'augmentation du CRF et à la neuroinflammation chronique qui sont des processus retrouvés dans le phénomène addictif (203).

En conséquence, les individus ayant un hypofonctionnement du CPF font preuve d'impulsivité, d'une insuffisance de contrôle vis-à-vis des consommations, d'une perte

de flexibilité et de la capacité à différer la récompense. Ils présentent également un défaut d'adaptation, des difficultés à modifier leurs comportements et à faire les « bons choix » (204,205). Les individus dépendants ont également une capacité d'introspection réduite : 80% ne recherchent pas de traitement (206,207), ce qui peut être le reflet de l'altération des neurocircuits impliqués dans l'introspection et la conscience de soi.

6. Chronologie des dysfonctionnements

Le premier circuit neuronal affecté est celui de la récompense. Se développent ensuite un état dysphorique et une motivation moindre à l'apprentissage de nouveaux comportements (143). Se rajoutent secondairement des perturbations au niveau de l'amygdale étendue, siège des comportements médiés par la peur comme décrit en début de chapitre. Un état de stress chronique se développe suite à ces perturbations, accompagné d'une dérégulation des émotions et de l'humeur, affectant les choix et les décisions prises par l'individu (143,208,209). Entre-temps, le CPF est devenu hypoactif : il n'assure plus son rôle inhibiteur. Le manque d'inhibition va induire un déséquilibre qui favorise l'impulsivité, la labilité émotionnelle, des réponses inappropriées au stress ainsi que des consommations compulsives (143,195,201). Cette modalité de consommation compulsive découle de l'automatisation des comportements au niveau du striatum dorsal (200,201), et est souvent associée à un sentiment de culpabilité.

7. Les différents stades de l'addiction

Les études citées précédemment pointent toutes vers la nécessité de la libération de dopamine dans le noyau accumbens afin d'initier une addiction, en particulier pour les produits stimulants comme la cocaïne, les amphétamines et la nicotine, et à un degré moindre pour les opiacés. Le système GABAergique est, lui, préférentiellement impliqué dans l'alcoolodépendance. L'usage répété de drogues fait plutôt intervenir le cortex préfrontal et ses projections glutamatergiques sur le noyau accumbens (143).

L'amygdale intervient lors de l'établissement du conditionnement de la consommation, en lien avec le noyau accumbens (143).

Le cortex préfrontal aurait un rôle dans la réponse comportementale induite par un stimulus

et modulerait l'intensité de cette réponse. Le degré d'activation du cortex préfrontal serait corrélé avec le caractère prédictif de la récompense obtenue (143).

Stade 1 : administration aiguë d'une drogue

Une libération en quantité supra physiologique de dopamine est observée lors de la prise aiguë de drogue. Ce relargage dopaminergique va induire des modifications des signaux cellulaires (cascade de signalement intracellulaire partant du récepteur dopaminergique D1, induisant l'activation de protéines kinases AMP cycliques dépendantes, produisant l'induction de gènes comme le cFos) (210). L'induction du gène Fos et d'autres gènes précoces va entraîner des changements moléculaires, en particulier en termes de neuroplasticité. Ces changements peuvent alors persister plusieurs heures à plusieurs jours après l'administration aiguë de drogue (143).

Stade 2 : la transition à l'addiction

La transition de l'usage récréationnel à l'addiction est associée à des modifications du fonctionnement neuronal induites par l'administration répétée de la drogue. Parmi ces modifications les plus étudiées, celle du récepteur dopaminergique D1, qui stimule des protéines de type delta-FosB dont la demi-vie est longue. D1 module également la synthèse de sous-unités des récepteurs AMPA glutamatergiques. La protéine delta-FosB, dans le noyau accumbens, jouerait un rôle dans les séquelles cognitives chez le sujet cocaïnomane. Elle favoriserait également les conduites compulsives lors du syndrome de sevrage (143).

Une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum est également observée lors de la consommation chronique de tous types de drogues. Une réduction du transporteur de la dopamine est, elle, observée dans le striatum uniquement lors de la prise d'amphétamine (143).

De plus, l'augmentation de la sous-unité GluR1 du récepteur glutamatergique dans l'ATV pendant quelques jours après la prise aiguë de cocaïne contribuerait au développement de l'addiction (211).

Stade 3 : l'abstinence

La vulnérabilité à la rechute persiste des années après l'arrêt de la consommation

de la drogue. Les modifications moléculaires décrites précédemment pourraient déterminer la vulnérabilité du sujet à la rechute. Le sujet conserve très longtemps un *craving* pour le produit dont il a été dépendant et sa capacité à contrôler son envie de drogue reste limitée de manière prolongée (143).

8. Pour résumer

Le phénomène addictif, que l'addiction soit comportementale ou à un produit, s'explique par des mécanismes neurobiologiques et cognitifs mettant en jeu le système de récompense (lié au plaisir), la recherche compulsive de produit (ou du comportement) et la dépendance au produit (ou au comportement). Il existe une nécessité d'augmenter les doses ou l'exposition pour obtenir un plaisir identique, c'est ce que l'on appelle le phénomène de tolérance. Ce phénomène fait partie de la définition DSM 5 de l'addiction (212).

Des modifications des débits cérébraux dans des zones-clés comme le cortex cingulaire ou le cortex orbitofrontal sont ainsi constantes dans les conduites addictives. Elles sont médiées par un hypermétabolisme lorsque le sujet est en recherche impérieuse de drogue (le *craving*), ou bien par un hypométabolisme lorsqu'il est en sevrage. Ces modifications sont de même nature quelle que soit l'addiction (212).

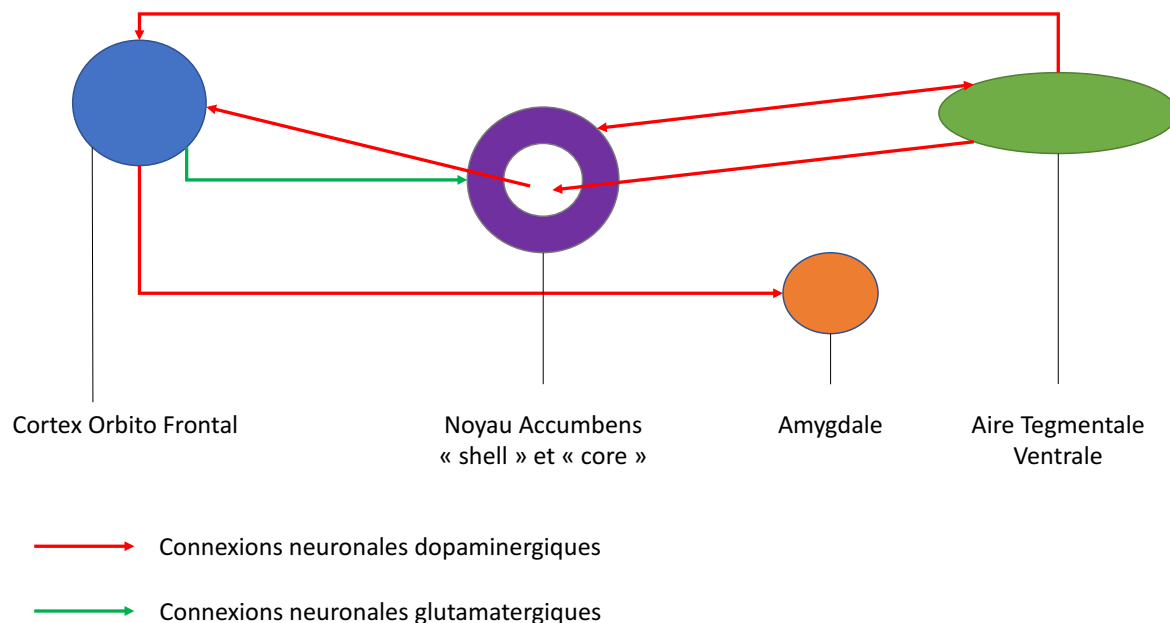


Figure 26 : Neurobiologie des comportements addictifs (212)

Les addictions sont associées à un phénomène d'hyperdopaminergie relative à laquelle le cerveau répond par une production endogène diminuée de dopamine. Un sujet, selon son niveau d'activation du système dopaminergique, sera alors plus ou moins sensible à l'action d'une drogue. Mais la dopamine n'est pas le seul neurotransmetteur impliqué. Nous avons vu que le glutamate pouvait être concerné, via l'hippocampe et les processus de consolidation mnésique d'apprentissage lié à des comportements addictifs. (212).

L'approche actuelle des mécanismes physiopathologiques des addictions est plurielle (cognitive, moléculaire, neuro-anatomo-fonctionnelle, génétique, comportementale, etc.). L'objectif final est d'essayer de relier des phénomènes neurobiologiques à une perturbation du comportement et de rechercher ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques (212).

C. Caractérisation polysomnographique des troubles du sommeil lors de la prise de substance (aiguë ou chronique)

1. Tabac

a. Consommation aiguë

Les fumeurs seraient deux fois plus à risque de développer des troubles du sommeil, tels que des difficultés d'endormissement, et des conséquences de ceux-ci, telle qu'une somnolence diurne. De plus, les fumeurs auraient plus de mauvaises habitudes influençant la qualité du sommeil : la consommation d'alcool et de café par exemple pouvant modifier les caractéristiques du sommeil. De plus, le *craving* en nicotine serait responsable d'éveils nocturnes chez 20% des fumeurs importants.

Un moyen de caractériser les conséquences de la prise aiguë de nicotine sur la qualité du sommeil a été d'en administrer à des sujets non-fumeurs sous forme de patches. Au niveau polysomnographique, de nombreux paramètres sont modifiés :

- La latence d'endormissement est augmentée ;
- Le temps de sommeil total est diminué ;
- L'efficacité du sommeil est moindre ;
- L'heure du réveil est avancée ;
- Il existe une diminution, voire une suppression selon les études, du sommeil paradoxal lors de la prise aiguë, avec un rebond de sommeil paradoxal lors de l'arrêt de l'administration de nicotine ;
- La proportion de sommeil de stade 2, donc de sommeil léger, est augmentée (213,214).

Nous pouvons donc confirmer les propriétés éveillantes de la nicotine en prise aiguë : on met plus de temps à s'endormir, on dort moins longtemps et moins efficacement, on se réveille plus tôt que d'habitude, et le sommeil est plus léger.

b. Consommation chronique

L'effet du tabagisme chronique, et plus particulièrement celui de l'absorption de nicotine, sur la qualité du sommeil a fait l'objet de nombreuses études.

L'évaluation subjective de la qualité de sommeil par les fumeurs eux-mêmes est sans appel. Ceux-ci ont un score global au PSQI plus élevé que les non-fumeurs (n'ayant jamais fumé ou étant sevrés) à hauteur de 1,66 fois (215).

Plus particulièrement, leur qualité subjective de sommeil est diminuée d'un facteur de 1,68, leur latence d'endormissement plus élevée d'un facteur de 1,58, les perturbations de sommeil apparaissent 1,57 fois plus fréquemment et leur temps de sommeil serait diminué d'un facteur 2,67 (215).

Une analyse multivariée, avec un ajustement notamment pour l'âge, l'indice de masse corporelle, le sexe, le niveau d'éducation, de revenus, la présence de symptômes dépressifs ou de trouble déficitaire de l'attention, de consommation d'alcool... a démontré une moins grande propension à la somnolence diurne chez les fumeurs, comparativement aux non-fumeurs. Les fumeurs avec le taux de monoxyde de carbone et de cotinine les plus élevés étaient ceux qui présentaient le moins de perturbations diurnes de leur état d'éveil. La cotinine est un métabolite de la nicotine utilisé comme biomarqueur intéressant de l'exposition à la nicotine, aussi bien activement que passivement, car sa demi-vie biologique est bien supérieure à celle de la nicotine qui est de l'ordre de 2 heures. La demi-vie de la cotinine est de 16 à 22 heures chez les fumeurs, et d'environ 30 heures chez les non-fumeurs. L'effet éveillant de la nicotine serait ici impliqué : les fumeurs, ayant une qualité de sommeil moindre, chercheraient à compenser une somnolence diurne en fumant plus (215).

La même étude allemande ayant produit les précédents résultats s'est intéressée à la relation entre l'intensité (ou sévérité) de la dépendance à la nicotine et les troubles du sommeil. Celle-ci retrouve une relation dose-dépendante entre dépendance à la nicotine et troubles du sommeil, divisant la catégorie des fumeurs en plusieurs sous-groupes. De manière générale, plus le nombre de cigarettes fumées est important, plus le score global au PSQI sera élevé (215).

En effet, les fumeurs avec une dépendance « sévère » à la nicotine (test de Fagerström supérieur ou égal à 5), fumant 14 cigarettes ou plus quotidiennement et dont le niveau

de cotinine est élevé auraient un temps de sommeil total moindre comparativement à ceux ayant une dépendance moins sévère, fumant moins de 14 cigarettes par jour et ayant donc un taux plasmatique de cotinine inférieur (215).

De plus, la latence d'endormissement serait également influencée par le degré de dépendance à la nicotine, la fréquence des envies compulsives et pensées obsédantes de fumer et une nouvelle fois du nombre de cigarettes quotidiennement fumées. Plus ces derniers critères seraient élevés (donc plus la dépendance est élevée, plus les pensées obsédantes ou envies compulsives de fumer sont fréquentes, et/ou plus le nombre de cigarettes fumées par jour est important), plus la latence d'endormissement sera élevée. Les fumeurs les plus dépendants seront donc ceux qui mettront le plus de temps à s'endormir (215).

De même, sur une observation longitudinale, plus le nombre de paquets-années chez un fumeur sera élevé, moins son temps de sommeil sera long, et plus les perturbations seront fréquentes (215).

Le degré de dépendance à la nicotine était également associé, dans deux modèles distincts au sein d'une étude américaine, à une durée de sommeil plus courte ainsi qu'à une sensation de somnolence durant la journée. Ces deux conséquences auraient pour dénominateur commun le fait de se réveiller trop tôt lorsque l'on est fumeur, et plus la dépendance serait importante, plus le réveil serait matinal (216).

Cela peut nous amener à suggérer deux choses :

- Soit la dépendance nicotinique est si sévère qu'elle provoque un signal neurophysiologique « d'urgence à fumer », signal assez fort pour initier et avancer le réveil ;
- Soit cette sévère dépendance provoque, peu de temps après le réveil, un *craving* de forte intensité poussant le fumeur à allumer sa première cigarette (216). Une dépendance moins sévère entraînerait un ré-endormissement du fumeur après son réveil avancé.

Qu'en est-il au niveau polysomnographique ? Les résultats de plusieurs études concordent tous, à quelques détails significatifs près.

Une large étude américaine menée sur plus de 6000 sujets fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs n'ayant jamais fumé, a analysé les résultats de polysomnographies à domicile des participants.

Cette étude retrouve tout d'abord plusieurs caractéristiques notables observées chez les sujets fumeurs : une consommation d'alcool et de caféine 4 heures avant la polysomnographie plus élevée, donc potentiellement de plus fréquentes mauvaises habitudes et un sommeil modifié en conséquence, un IMC plus bas, ainsi qu'une consommation d'hypnotiques plus importante dans les groupes des anciens et actuels fumeurs.

Les résultats polysomnographiques sont les suivants :

- La latence d'endormissement moyenne était plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (21 minutes 30 versus 16 minutes 30), et était similaire chez les anciens et actuels fumeurs (16 minutes et 16 minutes 30 respectivement) ;
- Le temps de sommeil total était diminué chez les fumeurs comparativement aux autres groupes (5,9 heures soit environ 5h54 de sommeil, versus 6 heures pour les anciens fumeurs, versus 6,1 heures soit 6h06 de sommeil pour les non-fumeurs) ;
- L'efficacité du sommeil était abaissée à 83% chez les fumeurs actuels, comparativement aux deux autres groupes avec une efficacité de 83,4% pour les anciens fumeurs et de 84,1% pour les non-fumeurs ;
- L'apparition du premier épisode de sommeil paradoxal était plus tardive chez les fumeurs actuels avec une latence à 76 minutes, contre 71 minutes pour les anciens fumeurs et 75 minutes pour les non-fumeurs ;
- Les fumeurs actuels avaient une proportion de sommeil stade 1 et 2, donc de sommeil léger, plus élevée que dans les autres groupes. Les fumeurs avaient par exemple 24% de sommeil de stade 1 en plus comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé ;
- Il y avait moins de sommeil lent profond chez les fumeurs actuels que dans les autres groupes (12,2% versus 15,9% pour les anciens fumeurs et 18,6% pour les non-fumeurs). Les fumeurs actuels avaient au total 14% de sommeil lent profond en moins que ceux n'ayant jamais fumé. Il n'existait en revanche plus de différence significative en analyse multivariée entre les anciens et actuels fumeurs ;
- La proportion de sommeil paradoxal était similaire dans les trois groupes (217).

Une autre étude retrouvait des résultats similaires avec une augmentation de la latence d'endormissement, une diminution du temps de sommeil total, une augmentation de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, ainsi qu'une diminution du sommeil à ondes lentes et une diminution de l'efficacité du sommeil chez des sujets fumeurs, comparativement à des sujets non-fumeurs (218).

Une étude de 2012 met en évidence des résultats polysomnographiques plutôt concordants avec ceux des précédentes études, sauf en ce qui concerne le sommeil lent profond : il n'existait aucune différence significative concernant le sommeil lent profond entre les sujets fumeurs et non-fumeurs. De plus, l'efficacité du sommeil était retrouvée identique dans les deux populations de fumeurs et non-fumeurs, mais la sensation subjective de bonne qualité de sommeil était moindre dans la population fumeuse avec un score au PSQI plus élevé dans cette population (moyenne de 4,35 versus 2,78). Une explication possible avancée par les auteurs est le plus grand nombre de perturbateurs nocturnes du sommeil chez les fumeurs, avec un indice d'apnées/hypopnées plus élevé chez ceux-ci que chez les non-fumeurs (1,2/heure versus 0,56/heure respectivement) ainsi que des mouvements périodiques des jambes plus fréquents chez les fumeurs (0,87 évènement/heure versus 0,05 évènements/heure chez les non-fumeurs). Le sommeil des fumeurs serait donc plus fragmenté (219).

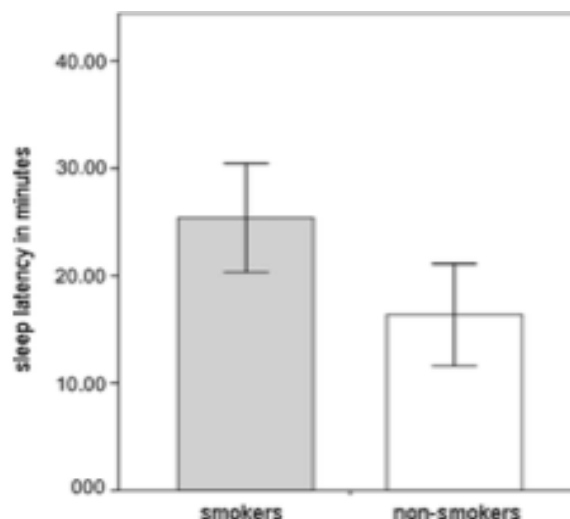


Figure 27 : Latence d'endormissement chez les fumeurs (gris) et les non-fumeurs (blanc) (219)

En revanche, les autres résultats s'accordaient avec les précédents, soit un temps de sommeil diminué, une latence d'endormissement prolongée et une proportion de sommeil paradoxal identique chez les fumeurs et non-fumeurs (la densité de sommeil paradoxal était en revanche plus importante chez les fumeurs du fait d'ondes gamma à fréquence supérieure que chez les non-fumeurs)(219).

Des mesures de taux sanguins de nicotine et cotinine étaient également effectuées, et les taux de ces deux biomarqueurs étaient négativement corrélés à la quantité de sommeil lent profond (plus précisément à la puissance des ondes Delta) chez les fumeurs. Autrement dit, plus il y a de nicotine et cotinine dans le sang, moins le fumeur aura de sommeil lent profond (219).

c. Sevrage

Une revue de littérature de 2009 (218) fait le point sur les effets du sevrage de nicotine sur le sommeil. Elle retrouve tout d'abord, sur le plan subjectif, une diminution globale de la qualité du sommeil au cours d'une abstinence complète, avec des réveils nocturnes fréquents et prolongés et une augmentation de symptômes dépressifs (220–223). La somnolence diurne diminue au cours des vingt premiers jours sans tabac, ce symptôme étant rapporté plus fréquemment par les gros fumeurs (plus de 20 cigarettes/jour) (224). Ces mêmes gros fumeurs en sevrage rapportaient moins de temps de sommeil total, une diminution de la qualité globale du sommeil, associée à une augmentation du nombre de réveils nocturnes comme évoqué précédemment (223). Une activité physique de 30 à 50 minutes par jour, réalisée seulement chez des femmes fumeuses en cours de sevrage, permettait de réduire de manière conséquente les difficultés d'endormissement (225).

Du côté polysomnographique, les résultats étaient, dans cette revue de littérature, contradictoires et inconstants. Certains auteurs tels que Soldatos et son équipe retrouvaient une légère augmentation de sommeil paradoxal, une diminution du temps d'éveil (c'est-à-dire un nombre d'éveils nocturnes identique mais des éveils moins longs) ainsi qu'une diminution de la latence d'endormissement (226). D'autres auteurs retrouvaient, quant à eux, une augmentation du nombre d'éveils nocturnes, un temps de sommeil total inchangé, des changements de stade de sommeil plus fréquents avec une latence d'apparition de sommeil de stade 1 diminuée et une somnolence diurne augmentée durant le sevrage

(Prosis et al) (227). D'autres facteurs seraient à prendre en compte lors de ces mesures, tels que le *craving* ou encore l'anxiété que l'on retrouve fréquemment dans les périodes de sevrage de substance (218).

Une récente étude menée par Jaehne (2014) s'est intéressée aux caractéristiques du sommeil chez des fumeurs jusqu'à 3 mois d'abstinence. Le nombre d'éveils/heures en début de sevrage était augmenté, mais une tendance à la diminution se dessinait après 3 mois. Il existait moins d'éveils/heure en cas de rechute. De plus, ces éveils étaient prolongés pendant le sevrage : on se réveille donc plus et plus longtemps durant les premières semaines d'un sevrage en nicotine.

La latence d'apparition de sommeil paradoxal est diminuée lors du sevrage, comparativement aux valeurs de base ainsi que lors des rechutes. De plus, le pourcentage de sommeil paradoxal était plus important chez les abstinents que lors de la rechute. Cela peut donc évoquer un rebond de sommeil paradoxal lors du sevrage.

Nous avons vu précédemment que la consommation de nicotine entraînait un sommeil plus léger que dans la population de non-fumeurs. Une diminution de la proportion de sommeil léger, et notamment de sommeil de stade 2, a été observée au fil de l'abstinence (228).

Cette même étude a voulu comparer ces résultats objectifs aux ressentis des patients pendant l'abstinence grâce au PSQI : ceux-ci étaient plutôt satisfaits et constataient une amélioration de leur qualité de sommeil. En effet, le score global au PSQI était diminué de quasiment 1 point (passait de 4,3/21 à 3,4/21) et leur temps de sommeil était augmenté de 20 minutes après 3 mois d'abstinence. Par contre, l'efficacité du sommeil était diminuée pendant le sevrage mais ré-augmentait et devenait même meilleure qu'au départ (+ 1%) à 3 mois d'abstinence. De plus, la latence d'endormissement, initialement augmentée pendant le sevrage, diminuait au fil de l'abstinence et devenait même plus courte que sa valeur de base de début d'étude chez les fumeurs. En revanche, le nombre d'éveils nocturnes était augmenté pendant le sevrage, sans plus de précision (228).

d. Traitement nicotinique de substitution (TNS)

Les gommes n'augmenteraient pas subjectivement les plaintes de sommeil chez leurs utilisateurs (229). Une certaine tendance à la diminution des plaintes de sommeil serait observée chez les gros fumeurs (consommation évaluée à une trentaine de cigarette/jour pendant 24 ans) (230). L'utilisation de gommes diminuerait le nombre d'apnées du sommeil obstructives et mixtes, mais n'aurait pas d'effet sur le nombre d'apnées centrales. (218).

Les patchs, quant à eux, ne font pas l'unanimité. Plusieurs études retrouvent des résultats contradictoires (218):

- Un nombre plus important de troubles du sommeil a été retrouvé chez des fumeurs abstinents avec patch plutôt qu'avec placebo (231–233), mais une étude conseillait de prendre garde à ne pas confondre symptômes de sevrage et effets de la nicotine (Hurt et al) ,
- Présence de troubles du sommeil dans les deux groupes sevrage + placebo et sevrage + patchs nicotiniques, mais les plaintes étaient plus fréquentes sous placebo (Jorenby et al) (234);
- Les plaintes de sommeil diminueraient sous patchs après la première semaine de substitution, associée à une abstinence prolongée et une utilisation de patchs peu dosés (pas de dosage indicatif n'était précisé) (Gourlay et al)(235).

Malgré les plaintes subjectives de sommeil pendant un sevrage sous traitement substitutif, plusieurs améliorations sont tout de même notées au niveau polysomnographique. Le TNS améliore la qualité de sommeil du fumeur en cours de sevrage (236) :

- Le nombre d'éveil intra-nuit est diminué ;
- Le sommeil lent profond est prolongé ;
- Le stade 2 de sommeil léger est diminué.

Il existe donc des résultats contradictoires entre paramètres subjectifs et objectifs de sommeil sous traitement de substitution. Les plaintes pourraient être liées, entre autres, au *craving* nocturne pouvant induire des éveils (218).

Une étude comparant des patchs nicotiniques de 24 heures versus des patchs nicotiniques de 16 heures apporte des résultats intéressants : les patchs de 24 heures, donc portés toute la journée y compris la nuit, diminueraient le nombre d'éveil intra-nuit comparativement à ceux de 16 heures qui ne sont portés que la journée. Ils augmenteraient le temps passé en sommeil lent profond et en sommeil lent de manière générale comparativement aux patchs diurnes. Enfin, et chose intéressante, ils diminueraient le *craving* le matin et agiraient sur le plan thymique en améliorant l'humeur (amélioration du score sur l'échelle *POMS : Profile Of Mood Score*) (237).

e. Pour résumer

La cigarette, et plus particulièrement la nicotine qu'elle contient, a donc un fort pouvoir éveillant (anti-sommeil) sur l'organisme.

Une consommation ponctuelle a des effets sur le sommeil : le temps d'endormissement est plus long, le sommeil plus court et plus léger et semble moins réparateur. Il l'est objectivement. Le réveil sera également plus matinal.

Les fumeurs chroniques, comparativement aux anciens fumeurs ou à ceux n'ayant jamais fumé, ont globalement une qualité de sommeil altérée. Les fumeurs chroniques dorment moins la nuit (presque 20 minutes de moins que les non ou anciens fumeurs par nuit (216), ont plus de difficultés à s'endormir, sont souvent réveillés trop tôt et ont plus fréquemment la sensation de ne pas être reposé après leur nuit de sommeil.

Arrêter de fumer est une bonne chose pour l'organisme, mais également pour la qualité de sommeil. Lors de l'arrêt du tabac, on peut, ou non, observer des désagréments liés à des réveils jugés plus fréquents et prolongés que d'habitude. L'accentuation d'un certain sentiment de dépression pourra même se faire ressentir. En revanche, l'énergie déployable sera plus importante, et la somnolence au cours de la journée sera moins présente.

Cela ne concorde pas avec ce qui se passe à « l'intérieur » : même si l'impression globale reste mitigée, la qualité de sommeil s'améliore au fil des semaines et mois d'abstinence, le nombre d'éveils nocturnes diminue, le sommeil se fait plus profond et il dure plus longtemps. Les résultats ne sont certes pas visibles rapidement, mais l'impression de mieux

dormir et même de mieux dormir qu'avant l'arrêt du tabac se fait ressentir au fil des semaines.

L'utilisation de patchs nicotiniques de substitution va de pair avec ces impressions : les patchs ne semblent pas vraiment améliorer la qualité de sommeil ressentie, mais aident objectivement à mieux dormir en diminuant le nombre d'éveils par nuit et en permettant au sommeil d'être plus profond et donc plus réparateur.

2. Cannabis

a. Consommation aiguë

Nous avons vu précédemment que les utilisateurs occasionnels de cannabis l'utilisaient, entre autres, à des fins sédatives puisque leur ressenti était une diminution de la latence d'endormissement. Du point de vue polysomnographique, les résultats divergent. Certaines études ont en effet montré un endormissement plus rapide sous l'effet du cannabis, alors que d'autres n'en montraient pas ou au contraire, mettaient en évidence une latence d'endormissement plus élevée mais moins d'éveils intra-nuit (7,11,238–240). Cette variabilité dans les résultats pourrait être due aux effets disparates du THC et du CBD. En effet, le THC est un promoteur du sommeil, alors que le cannabidiol est plutôt promoteur d'éveil en accroissant la vigilance.

Les résultats polysomnographiques sont également discutés en ce qui concerne l'architecture et la qualité du sommeil. La plupart des études mènent aux conclusions suivantes, lors de consommation aiguë et récréationnelle de cannabis (7,238,239,241):

- Quantité plus importante de sommeil lent profond (stade 4) ;
- Diminution du stade 3 ;
- Quantité de sommeil paradoxal totale diminuée ;
- Densité de sommeil paradoxal diminuée (nombre de mouvements oculaires pendant le sommeil REM diminué).

b. Consommation chronique

Chez les utilisateurs chroniques de cannabis, les résultats observés sont nettement différents. Les individus dépendants développent une tolérance à la plupart des effets

observés chez les usagers naïfs, notamment en ce qui concerne la latence d'endormissement et la majoration de sommeil lent profond. En revanche, le consommateur régulier ne semble pas développer de tolérance quant aux changements observés sur le sommeil paradoxal des usagers naïfs. Enfin, l'efficacité du sommeil chez les consommateurs réguliers n'est pas améliorée comme ceux-ci pourraient se laisser aller à le croire, mais pourrait plutôt être détériorée (7,11,238,239).

c. Sevrage

Les études polysomnographiques concernant le sevrage en cannabis ont démontré, dans la plupart des cas :

- Une latence d'endormissement augmentée ;
- Un nombre d'éveils intra-nuit plus important ;
- Une diminution du temps de sommeil total (TST), de l'efficacité du sommeil (SE) et du temps passé en sommeil lent profond ;
- Une ré-augmentation du sommeil paradoxal (également appelé « REM rebound ») ;
- Une latence d'apparition de sommeil paradoxal diminuée.

Ces effets peuvent apparaître dès le lendemain du sevrage, et jusqu'à 72 heures après celui-ci.

Avec une abstinence continue, le TST, l'efficacité du sommeil et la quantité de sommeil paradoxal poursuivent leur déclin, alors que la durée d'éveil intra-nuit augmente durant les deux premières semaines. En d'autres termes, la qualité du sommeil continue de se détériorer au fil de l'abstinence, ces troubles architecturaux du sommeil pouvant être retrouvés jusqu'à 45 jours après le début du sevrage (7,11,238–240). Aucune donnée concernant la qualité du sommeil après 45 jours d'abstinence en cannabis n'a été trouvée dans la littérature.

d. Pour résumer

La consommation occasionnelle non régulière de cannabis permet de s'endormir plus rapidement, de moins se réveiller au cours de la nuit de sommeil et d'avoir parfois la sensation d'avoir passé une meilleure nuit que d'habitude.

La chronicisation de la consommation oblige à consommer plus pour avoir les mêmes effets sédatifs, et à consommer de nouveau lorsque des symptômes de sevrage se font sentir.

Le sevrage de cannabis induit une détérioration de nombreux paramètres du sommeil : le temps nécessaire à l'endormissement est plus long, le sommeil est moins profond et ponctué de plus de réveils en cours de nuit et est donc moins réparateur. De plus, les rêves rapportés sont souvent qualifiés d'étranges (probablement en lien avec le rebond de sommeil paradoxal). Ces perturbations s'aggravent au fil de l'abstinence et durent parfois au-delà d'un mois. Comment y faire face ? La solution la plus simple et la plus accessible est souvent de se remettre à consommer du cannabis...

3. Cocaïne

a. Consommation aiguë

Les propriétés stimulantes de la cocaïne rapportées par les utilisateurs, à savoir une euphorie et une agitation psychomotrice semblant atténuer l'envie de dormir, sont confirmées par la polysomnographie. Celle-ci a montré, après administration aiguë de cocaïne, une latence d'endormissement augmentée, mais également un temps de sommeil total diminué ainsi que la suppression totale de sommeil paradoxal (7).

Une étude de 2014, portant sur l'auto-administration de cocaïne, retrouve des résultats identiques en situation aiguë : plus la consommation de cocaïne est importante, plus le temps de sommeil total et de sommeil paradoxal est diminué (242).

b. Consommation chronique

Les consommateurs chroniques de cocaïne auraient une proportion de sommeil lent profond extrêmement diminuée comparativement aux adultes sains et bons dormeurs du même âge. En d'autres termes, leur sommeil serait essentiellement composé de sommeil léger, peu réparateur (238).

c. Sevrage

Toutes les études et revues de bibliographie classent le sevrage de cocaïne en « sevrage aigu » correspondant à la première semaine voire aux dix premiers jours d'abstinence, et en « sevrage subaigu » correspondant aux semaines suivantes.

Lors de la période de « sevrage aigu », la latence d'endormissement décroît : le patient met moins de temps à s'endormir, du fait très probable de la dette de sommeil accumulée lors de la prise chronique de cocaïne.

La durée totale de sommeil est diminuée chez les consommateurs chroniques en sevrage, mais semble être à son apogée (la plus longue) durant les premiers jours du sevrage, et va diminuer à nouveau passée la période de sevrage aigu.

Une diminution de la proportion de sommeil lent profond en début de sevrage a été mise en évidence.

La suppression de sommeil paradoxal durant la prise aiguë de cocaïne est suivie d'une phase de rebond lors des premiers jours du sevrage : la latence d'apparition de sommeil paradoxal est diminuée, et sa proportion durant la nuit est augmentée (241–244).

Lors de la période de « sevrage subaigu », les paramètres polysomnographiques continuent de se détériorer : le temps de sommeil total diminue encore, avec environ 300 à 330 minutes par nuit de sommeil en moyenne (soit 5 heures à 5 heures 30) malgré l'interdiction de sieste la journée et l'opportunité de dormir 8 heures ou plus par nuit. Des résultats de 2014 suggèrent qu'une abstinence prolongée de 54 jours chez des consommateurs chroniques de cocaïne met en évidence une amélioration du temps de sommeil total (238).

D'autre part, l'efficacité du sommeil se détériore elle aussi alors que l'impression subjective de sommeil est, à l'inverse, nettement améliorée et l'on observe un phénomène d'insomnie occulte (« *occult insomnia* ») chez les patients jusqu'à la troisième semaine d'abstinence : alors que la qualité de sommeil se détériore au fil de l'abstinence, les mesures subjectives de qualité du sommeil chez les patients s'améliorent et ceux-ci déclarent beaucoup mieux dormir (245).

De plus, la diminution initiale du sommeil lent profond au cours des premiers jours va s'inverser et on observe un rebond durant les deux premières semaines d'abstinence. D'autres études suggèrent que le sommeil profond s'améliore de la première à la troisième semaine d'abstinence, mais au terme de ces trois semaines se trouve toujours diminué de moitié par rapport à une population du même âge sans trouble de sommeil (238).

Le sommeil paradoxal, après avoir observé un rebond pendant les premiers jours de sevrage, va de nouveau décroître durant les deuxième et troisième semaines d'abstinence (238).

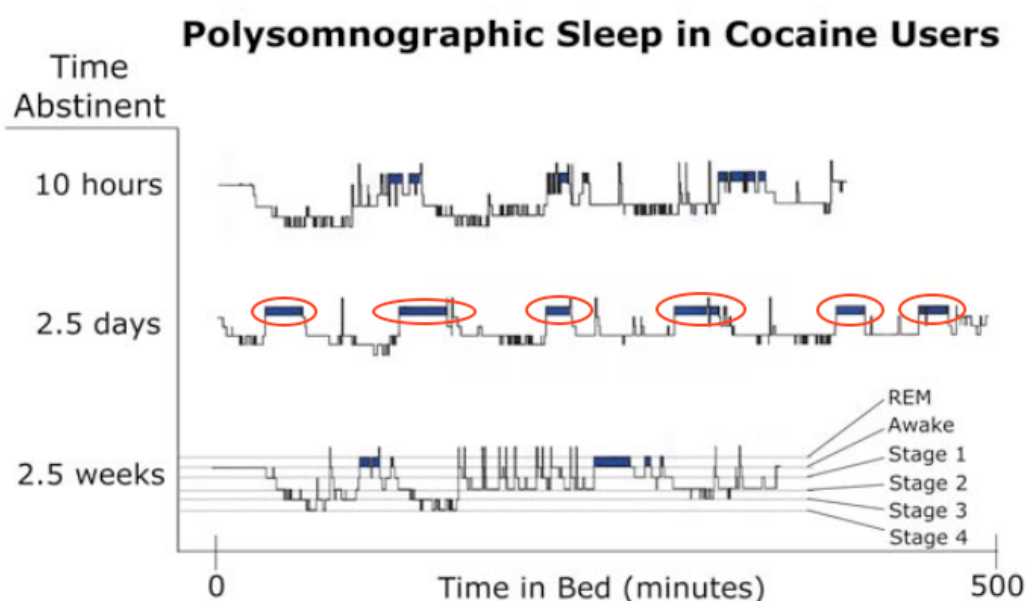


Figure 28 : Hypnogrammes de patients abstinents de cocaïne à 10 heures d'abstinence, 2,5 jours et 2,5 semaines (243)

La figure ci-dessus, représentant différents hypnogrammes en fonction du temps d'abstinence de consommation de cocaïne, montre une diminution de la latence d'endormissement dans les premiers jours du sevrage, accompagnée d'un rebond de sommeil paradoxal (période de SP entourées en rouge). La quantité de sommeil paradoxal diminue au fil de l'abstinence après le rebond, alors que la quantité de sommeil lent profond augmente (243).

d. Pour résumer :

Les propriétés stimulantes de la cocaïne permettent, lors d'une prise aiguë, de rester éveillé plus longtemps et de retarder l'heure de coucher, mais également de dormir moins longtemps.

La chronicisation de la consommation entraîne une « superficialisation » du sommeil, qui va devenir de plus en plus léger, donc de moins en moins réparateur et reposant, pouvant induire l'accumulation d'une dette de sommeil.

Le sevrage va, au tout début, améliorer le sommeil en permettant de s'endormir plus vite et pour plus longtemps, tout en ne récupérant pas un temps de sommeil « idéal ». Les usagers dorment encore moins profondément lors des premiers jours de sevrage, mais

heureusement cela s'améliore avec l'abstinence. Plus l'abstinence sera prolongée, plus le sommeil gagnera en profondeur et donc en potentiel récupérateur.

4. Amphétamines

L'amphétamine est le chef de file du groupe de molécules des dérivés amphétaminiques. L'élément le plus connu en est la MDMA (3,4 méthylènedioxy-méthamphétamine), appelée ecstasy sous sa forme comprimé. La méthamphétamine (N-méthyl-amphétamine), MDA (3,4 méthylènedioxy-amphétamine) et la MDEA, également appelée MDE (3,4 méthylènedioxy – N-éthylamphétamine) sont également des dérivés amphétaminiques avec peu de différence d'effets (246).

Selon l'OMS, la méthamphétamine est la drogue la plus consommée dans le monde après le cannabis et la cocaïne. Sa consommation reste tout de même assez faible en Europe, sauf dans certains pays d'Europe de l'Est, comme la République Tchèque ou encore la Slovaquie. Une stabilisation, voire une réduction des consommations, serait observée en Europe. Environ 4% des européens auraient déjà expérimenté l'ecstasy (MDMA). Certains sous-groupes de population seraient plus touchés que d'autres, en particulier les homosexuels, bisexuels et les populations défavorisées et marginalisées (247).

La MDMA est disponible sous quatre formes : le comprimé (ecstasy), la gélule, la poudre ou le cristal (à ne pas confondre avec le *crystal*, qui est un nom donné à la méthamphétamine, comme *meth* ou *ice*). Elle peut donc être avalée, mais aussi « sniffée » (inhalisée), plus rarement fumée ou injectée (248). Le procédé de fabrication de la méthamphétamine est peu coûteux, assez facile à mettre en place, mais nécessite l'utilisation de produits très toxiques et potentiellement explosifs. Les laboratoires illégaux sont très faciles d'installation, et aisément mobilisables lorsqu'ils sont recherchés par la police.

Le prix du comprimé d'ecstasy s'établissait, en 2012 comme en 2013, à 7,50 euros (247).

L'amphétamine, également appelée « *speed* », se présente sous forme de poudre destinée à être sniffée, très rarement injectée, mais également sous forme de pâte, de comprimé et de cristal. C'est un psychostimulant encore plus puissant que la méthamphétamine que l'on retrouve beaucoup en milieu festif, et plus spécifiquement dans les milieux alternatifs (*free parties* et *teknivals*). En 2011, le prix moyen du gramme de speed se situe autour

de 15,50 euros. L'expérimentation ne toucherait que 2,3% des 18-64 ans en France, et atteindrait ses niveaux les plus élevés chez les 26-34 ans et les 18-25 ans (avec respectivement 3,6% et 2,9%) (248).

Peu d'études cliniques concernant les relations entre sommeil et prise de dérivés amphétaminiques ont été réalisées à ce jour.

a. Consommation aiguë

Les dérivés amphétaminiques sont des psychostimulants puissants. Ces effets sont classiquement accompagnés d'une augmentation de la latence d'endormissement et d'une diminution du temps de sommeil total, comme cela a pu être noté lors d'une consommation aiguë de cocaïne (249).

Peu d'études polysomnographiques étudiant les effets de ces substances sur l'Homme sont disponibles à ce jour.

Des études précliniques sur des animaux ont tout d'abord été conduites.

Chez des rats naïfs de toute drogue, la MDMA entraînait une augmentation de l'activité motrice et de la vigilance pour au moins six heures après administration. Les modèles circadiens de régulation de l'éveil et du sommeil étaient alors altérés pendant approximativement cinq jours après une prise unique de MDMA. Des altérations de l'activité motrice « grossière », de la vigilance et du sommeil profond étaient toujours présentes à un mois post-MDMA. La MDMA induisait, en plus de toutes ces modifications, une augmentation de l'utilisation cérébrale de glucose en phase aiguë. L'utilisation de glucose dans ces mêmes régions cérébrales était réduite trois semaines après la prise aiguë (249).

Lors d'une étude chez cinq singes *Macaca Mulatta* en 2016, il a été montré que la méthamphétamine inoculée par voie intraveineuse induisait une fragmentation du sommeil et une diminution de l'efficacité du sommeil chez les primates (250).

Quelques études cliniques sur des usagers volontaires ont été réalisées. Peu d'études récentes (postérieures à l'année 2010) ont été retrouvées dans la littérature.

Une étude, assez ancienne mais très intéressante, a mis en évidence, grâce à la polysomnographie, la fragmentation du sommeil induite par la prise de MDE chez des volontaires sains, fragmentation retrouvée dans le sommeil des singes dans l'étude citée précédemment.

La MDE a des effets psychotropes similaires à ceux de la MDMA et serait moins toxique. L'administration de la MDE était effectuée juste avant que les lumières du laboratoire soient éteintes. Cette étude a également montré un temps de sommeil total et une efficacité du sommeil diminués lors de l'administration de MDE. L'architecture du sommeil était également modifiée, avec une diminution significative du stade 2 et de la densité de sommeil paradoxal par la MDE. Certains sujets se rendormant après la prise de MDE voyaient même leur sommeil paradoxal totalement supprimé (Gouzoulis et al., 1992).

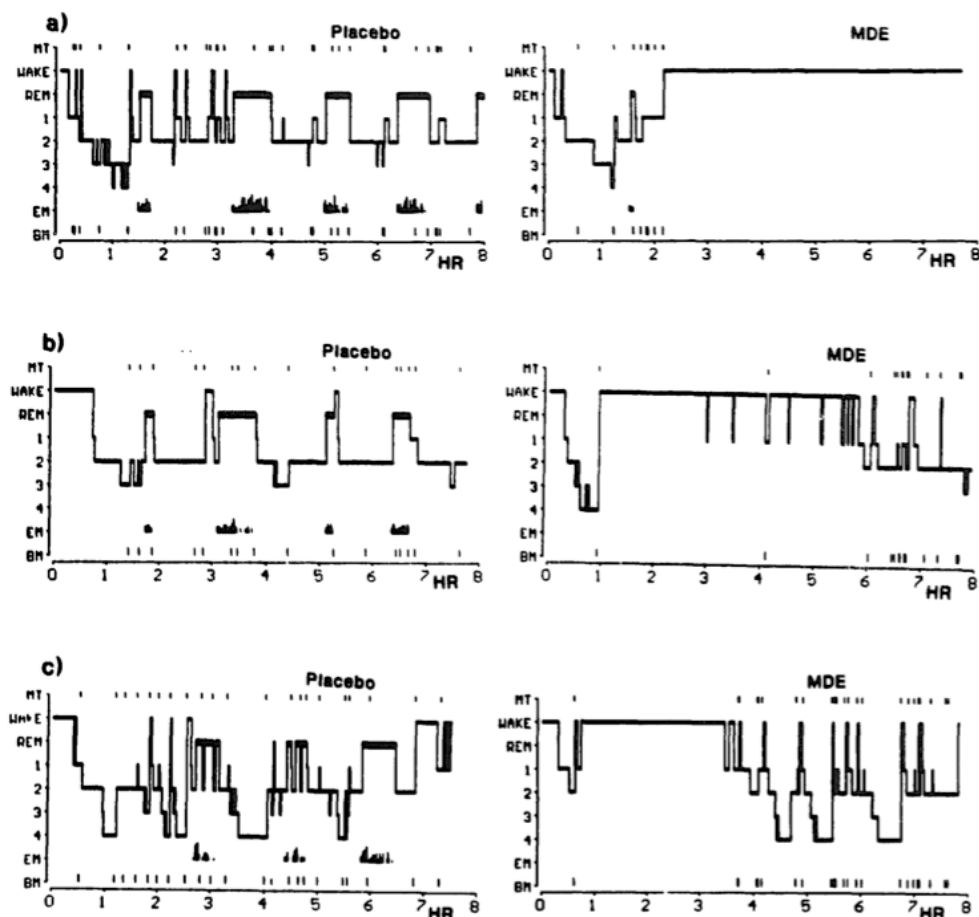


Figure 1. Sleep prints of three healthy volunteers after placebo (left) and after 140 mg MDE (right): (a) male, 27 years, (b) male, 33 years, (c) female 28 years.

Figure 29 : Fragmentation du sommeil induite par une prise unique de MDE (Gouzoulis et al, 1992)

Les hypnogrammes représentés à la figure 29 illustrent la réduction du temps de sommeil suite à la prise de MDE ainsi que la fragmentation du sommeil induite, avec plusieurs réveils au cours du temps de sommeil (très restreint). Après un endormissement « normal », les sujets ayant reçu la MDE se réveillaient (après quelques minutes ou heures) et restaient éveillés plusieurs heures d'affilées avant de se rendormir, ou non. Cela démontre le potentiel éveillant, et de manière durable, de la MDE, et par extension des amphétamines. Ces effets n'étaient pas visibles lors de l'administration de placebo.

Une étude plus récente retrouve des résultats similaires suite à la prise aiguë de MDMA. Les effets psychostimulants sont invariablement retrouvés (diminution du temps de sommeil total et allongement de la latence d'endormissement). Les enregistrements EEG retrouvaient également une diminution du temps de sommeil en stade 2, ainsi qu'une augmentation de stade 1, chez des usagers versus sujets contrôles. La latence de sommeil paradoxal était quant à elle augmentée (251).

Une autre étude a montré que la prise de MDMA atténuait le manque de vigilance après une nuit de privation de sommeil. De plus, les volontaires sains rapportaient moins de sensation de somnolence avec la MDMA suite à la privation de sommeil. Néanmoins, ceux-ci avaient plus de difficultés à maintenir une attention soutenue et montraient également des capacités d'attention divisée diminuées après la prise de MDMA (252). Cela reste cohérent avec le fait que la MDMA, et par extension les amphétamines, sont des psychostimulants. Cela suggère également que la prise nocturne de MDMA va mener à des difficultés de performance, qui se surajoutent à celles déjà engendrées par la privation de sommeil.

Randall et al, dans une étude de 2009, ont étudié la prise aiguë de MDMA chez des sujets utilisateurs *versus* sujets contrôles *versus* privation de sommeil. Il ressort de cette étude, outre les effets psychostimulants classiques de la MDMA sur le sommeil (augmentation de la latence d'endormissement et diminution du temps de sommeil total), une augmentation de la proportion de stade 1 et une diminution de celle de stades 3 et 4 chez les sujets utilisateurs comparativement aux sujets contrôles (4,8% versus 15,7% respectivement). Cette étude démontre également que la MDMA aurait un effet spécifique supprimeur du sommeil paradoxal. Une diminution significative de quantité de sommeil paradoxal a, en effet, été mise en évidence lors de la prise aiguë de MDMA, comparativement à une nuit de restriction de sommeil (281).

b. Consommation chronique

Parmi le peu d'études conduites, aucune ne faisait état des relations entre consommateurs dépendants aux amphétamines (et dérivés) et sommeil. Seules quelques études pointaient les conséquences d'une consommation de longue durée. L'usage récréationnel et ponctuel était, lui, le plus souvent impliqué.

Une étude de 2007 a montré une corrélation négative entre la dose vie-entière et la durée d'usage de MDMA et le temps de sommeil passé en stade 2 : plus la consommation vie-entière et la durée d'utilisation de MDMA étaient importantes, moins le sommeil de l'utilisateur était pourvu en stade 2. Inversement, une corrélation négative était trouvée entre ces paramètres de drogue et le pourcentage de sommeil en stade 1 : plus la consommation vie-entière et la durée d'utilisation de MDMA étaient importantes, plus le stade 1 était augmenté dans le sommeil de l'utilisateur (251).

McCann et Ricaurte, en 2007, ont conclu qu'une consommation d'ecstasy importante en termes de durée de consommation augmentait le risque de troubles chroniques du sommeil. Ces usagers « chroniques » avaient de manière significative plus d'apnées obstructives du sommeil, comparativement à des sujets contrôles du même âge. La sévérité de ces apnées était corrélée positivement à l'exposition vie-entière à la MDMA (253). Le rôle important de la sérotonine serait ici impliqué, à travers ses actions sur les muscles influençant la perméabilité respiratoire durant le sommeil (253).

c. Sevrage

Peu d'études sur l'abstinence prolongée en amphétamine et l'évaluation de la qualité du sommeil ont été réalisées récemment. Les données recueillies peuvent dater de plusieurs décennies.

Watson et al, en 1972, démontrèrent pour la première fois les conséquences d'un sevrage en amphétamines sur la qualité du sommeil. L'étude montre une augmentation de sommeil paradoxal durant les premiers jours de sevrage. Elle démontre également l'apparition d'un syndrome dépressif 48 à 72 heures après la dernière prise d'amphétamines chez tous les usagers. Ceci pourrait être un facteur confondant dans l'analyse des troubles

du sommeil rencontrés (254).

En 1982, Gossop et son équipe ont montré qu'une période d'hypersomnie était commune aux 20 participants de leur étude chez les utilisateurs de MDMA, dans les premiers jours du sevrage (comparé aux sujets contrôles). L'hypersomnie était considérée comme compensatrice de la période d'hyperactivité et de restriction de sommeil générée par la prise d'amphétamines. Cette période d'allongement du temps de sommeil était suivie, à partir de la sixième nuit de sevrage, d'une période d'insomnie, pendant laquelle les sujets dormaient moins (moins de 6 heures par nuit) et avaient plus de réveils nocturnes que les sujets contrôles. L'insomnie était la plus marquée à la neuvième nuit post-sevrage, avec une proportion de réveils intra-nuit plus importante. La quantité de sommeil était toujours inférieure à 6 heures par nuit après 20 jours de sevrage (255).

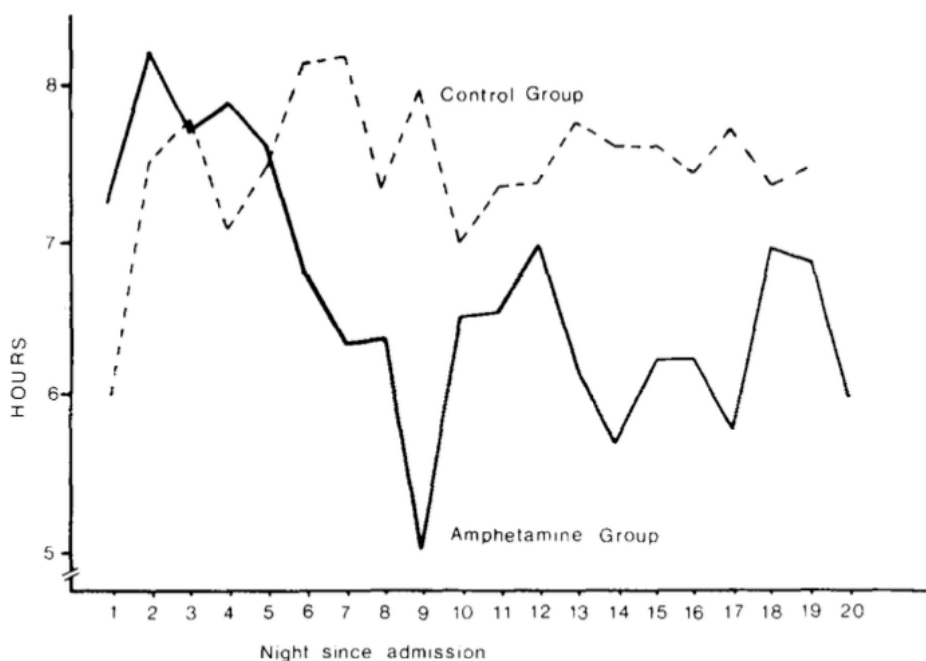


Fig. 1. The initial night-time over-sleeping of the amphetamine group followed by the more prominent phase of under-sleeping.

Figure 30 : Illustration de l'hypersomnie dans les premiers jours de sevrage en amphétamines, suivie d'une période d'insomnie, versus sujets contrôles (255)

Une étude de 1993 a montré qu'après deux semaines d'abstinence chez des consommateurs de MDMA, et uniquement de MDMA, les sujets en sevrage présentaient toujours une réduction du temps de sommeil conséquente (19 minutes de moins que les

sujets contrôles), avec une diminution de sommeil lent (23,2 minutes de moins), et notamment 37 minutes de stade 2 en moins comparativement aux sujets contrôles (256).

Une autre étude, datant de 2001, a obtenu des résultats également en faveur de différences d'architecture de sommeil entre utilisateurs de MDMA en sevrage et sujets contrôles, qui n'étaient pas totalement identiques à celles précédemment retrouvées. En effet, cette étude retrouvait, une diminution de stade 2 (mais de manière non significative) ainsi qu'une augmentation des stades 3 et 4 de sommeil. Un sommeil donc plus profond était retrouvé lors de l'abstinence de MDMA, accompagné d'une efficacité de sommeil supérieure à celle des sujets contrôle (257).

Une étude iranienne de 2016, purement subjective cette fois-ci, s'est intéressée à la qualité de sommeil chez 90 usagers de méthamphétamine en cours de sevrage à l'aide du PSQI. 97,8% des participants avaient une qualité de sommeil altérée (PSQI > 5) dans les trois premiers jours du sevrage, alors que cette fréquence était considérablement réduite à quatre semaines d'abstinence (52,2 % des participants avaient un PSQI supérieur à 5). Comme illustré ci-dessous, il y avait seulement de minimes différences entre le sevrage considéré comme « aigu » (1-3 jours après arrêt) et le sevrage considéré comme « subaigu » (11-14 jours d'abstinence) (258).

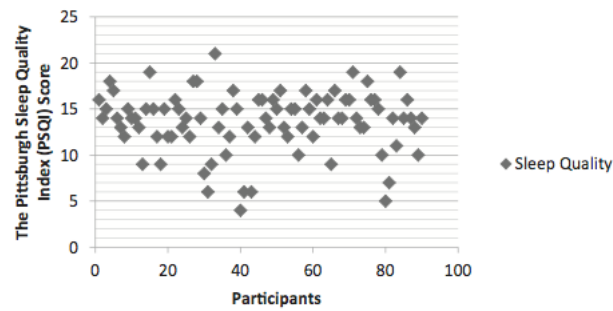


Fig. 1. Pattern of frequency distribution for the sleep quality of participants at days 1–3 of the study (first assessment).

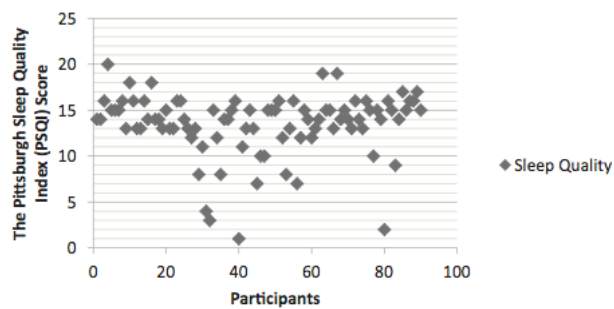


Fig. 2. Pattern of frequency distribution for the sleep quality of participants at days 11–14 of the study (second assessment).

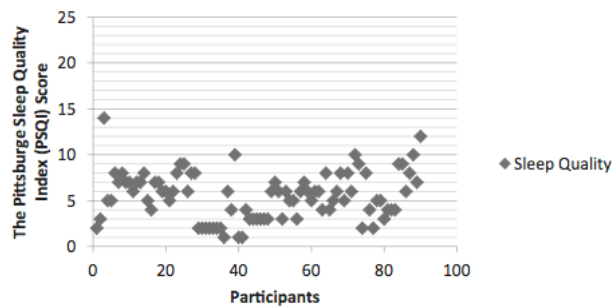


Fig. 3. Pattern of frequency distribution for the sleep quality of participants at days 28–35 of the study (third assessment).

Figure 31 : Evolution du PSQI lors d'un sevrage en méthamphétamines chez 90 patients (258)

L'étude suggère, outre l'amélioration ressentie de la qualité du sommeil chez près de la moitié des participants, une diminution des niveaux d'anxiété et de dépression (mesurés respectivement par l'échelle d'anxiété et de dépression de Beck) après quatre semaines d'abstinence. Ces deux derniers résultats pouvaient être considérés comme des facteurs confondants et influencer la qualité de sommeil des patients. Un modèle de régression multivarié a alors été utilisé pour mesurer leur impact sur la diminution du PSQI chez les participants. L'analyse multivariée a alors rapporté que l'amélioration

des niveaux d'anxiété et de dépression chez les participants prédisait 15% de l'amélioration de la qualité de sommeil. En d'autres termes, 85% de l'amélioration de sommeil constatée était uniquement due à l'arrêt d'utilisation des amphétamines (258).

d. Pour résumer

L'usage récréationnel d'amphétamines et ses dérivés influence considérablement les paramètres du sommeil de par leurs effets psychostimulants.

La prise aiguë d'amphétamines induit une prolongation de l'éveil de quelques heures et retarde l'heure du coucher lorsqu'elle est prise le soir ou au cours de la nuit. Les usagers dorment ensuite moins longtemps, moins efficacement et se réveillent plus souvent au cours de la nuit. Le sommeil se fait plus léger et une dette de sommeil apparaît. La MDMA peut masquer la sensation de somnolence le lendemain de la prise, mais la vigilance et les capacités attentionnelles sont visiblement réduites.

La consommation chronique affecterait l'architecture du sommeil en « superficialisant » celui-ci et en augmentant le risque de troubles chroniques du sommeil par la suite. Une augmentation du nombre d'apnées obstructives durant le sommeil peut être également observée, pouvant conduire à l'apparition et/ou à l'aggravation d'un syndrome d'apnées du sommeil.

Les premiers jours de sevrage en amphétamines sont marqués par une hypersomnie compensatrice d'une dette de sommeil précédemment accumulée, suivie, à partir de la deuxième semaine de sevrage (environ), du retour d'une insomnie avec diminution du temps de sommeil total de manière durable dans le temps. La sensation d'un sommeil de meilleure qualité est en revanche indiscutable au fur et à mesure de l'abstinence.

D. Psychopharmacologie des interactions entre sommeil et drogues

1. **Tabac**

Les interactions neurobiologiques entre nicotine et systèmes promoteurs des états de veille et de sommeil ne sont pas encore toutes bien élucidées.

Nous savons que la nicotine possède des cibles cérébrales communes avec les systèmes régulateurs du sommeil. En effet, ceux-ci impliquent des récepteurs nicotiniques ayant pour médiateur l'acétylcholine, au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens. L'acétylcholine est le neuromédiateur d'un des principaux systèmes d'éveils de notre organisme, et l'activation thalamo-corticale médiée par l'acétylcholine et produisant l'éveil est elle-même qualifiée de *nicotinique*. La nicotine est donc une substance éveillante, interagissant avec l'acétylcholine. L'activation des récepteurs nicotiniques va induire un relargage d'autres neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, sérotonine, noradrénaline) impliqués dans la genèse de l'état de veille. La libération de neurotransmetteurs aminergiques (dopamine et sérotonine) induirait une dysrégulation du sommeil lent (217).

Les chercheurs se sont également intéressés à l'amygdale, autre noyau gris central, impliqué dans l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli, et notamment le plaisir, la peur ou l'anxiété. Grâce à l'imagerie cérébrale on a identifié, chez les insomniaques, un « processus émotionnel » (« *emotion-processing* ») et un « circuit promoteur d'éveil » hyperactifs, y compris durant leur temps de sommeil. Ces mêmes processus seraient dans un état de « repos vigilant » (« *resting state connectivity* ») et seraient prédictifs de la sévérité de l'addiction à la nicotine (216).

Le système à orexine a également fait l'objet de recherches. Ce système est connu pour son implication dans les comportements d'éveil et de prise alimentaire. L'orexine est un neuropeptide libéré lors de l'éveil. L'administration de nicotine stimulerait ces neurones à orexine, et up-régulerait ce système. Ces mêmes neurones à orexine auraient un rôle dans le traitement de la récompense au niveau des noyaux accumbens et de l'aire tegmentale ventrale, et seraient également en lien avec les circuits dopaminergiques

qui sous-tendent les processus addictifs. Un « signal d'orexine » serait alors associé à une sensation de craving à la nicotine et pourrait alors favoriser la rechute après sevrage. Les chercheurs émettent alors l'hypothèse que les fumeurs les plus importants pourraient avoir une dysrégulation de leur système à orexine. En cause : l'absorption de nicotine. Cette dérégulation serait la source d'un fort craving et d'une heure avancée de la première cigarette de la journée (216).

Au niveau hormonal, la mélatonine a été le sujet de beaucoup d'intérêt. Il a été récemment démontré que cette « hormone du sommeil » diminuait la prise de nicotine chez l'animal, et que l'administration de mélatonine chez des fumeurs abstinents diminuait leur craving. Il a été alors évoqué la possibilité que la préexistence de perturbations du sommeil et/ou une dérégulation de la production endogène de mélatonine mène à une dépendance nicotinique plus forte dans le temps, avec une première cigarette fumée de plus en plus tôt (216).

Au niveau moléculaire, le polymorphisme de l'expression du cytochrome P2A6 (CYP2A6) pourrait induire un profil de métaboliseur rapide de la nicotine. Le fumeur métaboliseur rapide verrait donc son taux de nicotine circulant diminuer plus rapidement (pendant la journée ou la nuit) à partir du dernier pic plasmatique. Cela pourrait donc conduire à un état de sevrage plus important au réveil, induisant une première cigarette fumée plus tôt et de manière générale à un accroissement de la sévérité de la dépendance. Sur le même principe, cela pourrait également être une explication aux réveils nocturnes multiples des fumeurs, « obligés » de fumer une cigarette lorsqu'ils se réveillent, donc d'avoir un apport en nicotine, pour pouvoir se rendormir afin d'apaiser cette sensation de manque.

Il existe donc une relation dose-dépendante entre la sévérité de l'addiction à la nicotine et la qualité et quantité de sommeil nocturne, ainsi que la somnolence diurne (216).

Quant à la relation tabagisme chronique – augmentation du nombre d'apnées/hypopnées, celle-ci est clairement établie : l'exposition chronique à la nicotine entraînerait une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'hypoxie, et donc, de façon

concomitante à une élévation de la fréquence des apnées/hypopnées, un retard au réveil normalement induit par l'hypoxie. Il en résulte une hypoxie prolongée (219).

2. Cannabis

Les effets du cannabis sont médiés par les récepteurs cannabinoïdes CB1 qui sont retrouvés en concentration importante dans le cortex frontal, le cervelet et les ganglions de la base (259). Le principal composant actif du cannabis est le tétrahydrocannabinol (THC) et l'un de ses effets est la sédation. Il a été montré que les cannabinoïdes endogènes augmentaient la synthèse d'adénosine (un promoteur du sommeil) (260) et que l'ARN messager des récepteurs CB1 étaient co-exprimés avec des neuropeptides de l'hypothalamus latéral, résultant en une inhibition des systèmes promoteurs d'éveil (260).

L'utilisation continue ou discontinue de cannabis et les troubles du sommeil impliquent des régions cérébrales similaires (261–265). Le cortex préfrontal (cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorsolatéral, et le cortex orbitofrontal) joue un rôle important dans le sommeil normal et des altérations de cette région sont retrouvées chez des personnes souffrant d'insomnie (264), de privation de sommeil (263), et chez des abstinents de cannabis depuis plus de 30 jours (261). Le cortex orbitofrontal (COF) est ici une région d'intérêt. L'utilisation discontinue de cannabis et la difficulté à initier et maintenir le sommeil sont associées avec une diminution du métabolisme du COF (262,264). L'administration aiguë de THC augmente le métabolisme du COF (266), ce qui soulage l'insomnie. Ce mécanisme pourrait expliquer la propension à la rechute après une courte période d'abstinence.

3. Cocaïne

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la prise chronique de cocaïne sur le sommeil et leurs relations avec les neurotransmetteurs spécifiques du sommeil. La prise aiguë de cocaïne induit un relargage synaptique de dopamine (et peut-être de sérotonine) et serait à l'origine de l'inhibition du sommeil paradoxal la nuit suivant une prise (267). Le système GABAergique est également un système d'importance dans le sommeil, est étroitement lié à la transmission dopaminergique et à la dépendance à la cocaïne (des résultats prouvent que le GABA module les aspects comportementaux d'usage de cocaïne).

Des altérations du système GABAergique peuvent avoir des effets similaires à ceux observés pendant l'abstinence de cocaïne (268–277). Morgan et son équipe suggèrent que ce sont ces altérations du système GABAergique, qui sont le résultat de l'adaptation à des hyperstimulations répétées des voies monoaminergiques par la cocaïne, qui sont à l'origine des troubles du sommeil rencontrés durant l'abstinence de cocaïne (243).

4. Amphétamines

Les amphétamines et dérivés sont des agonistes indirects de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine (278).

Au regard de l'importante ressemblance structurelle des amphétamines et de ces neurotransmetteurs, celle-ci se fixe sur leurs transporteurs, nommément DAT (*dopamine transporter*), NET (*noradrénaline transporter*), SERT (*sérotonine transporter*) et VMAT-2 (*vesicular monoamine transporter-2*). Les trois premiers transporteurs font partie de la membrane protéique cellulaire, tandis que VMAT-2 se trouve au niveau de la membrane vésiculaire. Les amphétamines ont le pouvoir de libérer les monoamines citées depuis les membranes vésiculaires et de les libérer dans le cytosol. Les monoamines, ainsi, s'y accumulent. Les fonctions endogènes des DAT, NET et SERT sont, quant à elles, inversées, ce qui induit un relargage de dopamine, noradrénaline et sérotonine au niveau synaptique. Ces monoamines, alors présentes dans la synapse, sont disponibles et vont alors stimuler les récepteurs monoaminergiques post-synaptiques. De plus, les amphétamines ont une action inhibitrice sur la monoamine oxydase, favorisant une élévation du taux de ces neurotransmetteurs (278).

In vitro, les études montrent que la méthamphétamine a des effets deux fois plus puissants sur la noradrénaline que sur la dopamine, et soixante fois plus puissants sur la noradrénaline que sur la sérotonine. Les régions dopaminergiques d'intérêt du système nerveux central incluent les circuits limbique et mésocortical, ainsi que la voie nigrostriée. Les régions noradrénergiques d'intérêt sont, elles :

- Le télencéphale médial basal impliqué dans l'éveil ;
- Le cortex préfrontal, impliqué dans les fonctions cognitives ;
- L'hippocampe, impliqué dans la consolidation mnésique.

La sérotonine, quant à elle, est présente de manière étendue au niveau cérébral. Elle est associée à la régulation de diverses fonctions incluant le système de récompense, l'hyperthermie, la respiration, la perception de la douleur, le comportement sexuel, la satiété, l'impulsivité, l'anxiété et les fonctions cognitives (278). La MDMA peut libérer jusqu'à 80% de la sérotonine disponible dans la fente synaptique (279).

Dans le cortex préfrontal, amphétamine et méthamphétamine altèrent les échanges calciques des neurones pyramidaux et diminuent la transmission glutamatergique, ce qui sous-tendrait l'hypofonctionnalité de cette région cérébrale chez les personnes dépendantes (280).

L'augmentation des niveaux de dopamine observée lors de l'administration de MDMA aurait un effet supprimeur du sommeil paradoxal (281). On peut penser que, étant donné les effets que la MDMA a sur la transmission dopaminergique, il existerait une relation dose-réponse entre la quantité de sommeil paradoxal et la quantité prise de MDMA : plus la dose de MDMA serait importante, plus le sommeil paradoxal serait diminué voire supprimé. Mais la relation dopamine – sommeil paradoxal pendant l'abstinence chez les humains est encore inconnue. L'abstinence de MDMA est associée à une diminution du niveau de dopamine, qui pourrait résulter en une augmentation de la proportion de sommeil paradoxal, avec une diminution de sa latence d'apparition au cours de la nuit (281) et la possibilité d'apparition d'un rebond de sommeil paradoxal au début du sevrage, ce qui n'a pas encore été démontré.

Outre la dopamine, la sérotonine a également un rôle dans la genèse du sommeil paradoxal. En effet, le contrôle et la génération du sommeil paradoxal dépendent d'une balance entre systèmes sérotoninergique et cholinergique, et ont lieu au niveau de la région cérébrale du pont. L'hypo et l'hyperactivation de l'un de ces systèmes peut induire une suppression de sommeil paradoxal ou l'augmentation de la pression de ce stade. Par exemple, la suppression de sommeil paradoxal peut arriver lors de la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et des agonistes sérotoninergiques. Une suppression de sommeil paradoxal après une prise aiguë de MDMA est donc cohérente avec l'activation sérotoninergique brutale engendrée (249).

Cette augmentation est suivie d'une réduction significative qui peut perdurer jusqu'à trois jours (282).

De nombreuses et récentes études se sont intéressées aux conséquences à long terme des amphétamines sur le système sérotoninergique. En effet, l'exposition chronique à ce genre de drogue stimulante entraînerait une diminution de l'activité sérotoninergique et une hyposérotoninergie (249). Des études antérieures (l'une d'entre elle concernant des singes à qui l'on avait injecté de la MDMA et qui présentaient en conséquence des lésions sérotoninergiques), ont montré que ces singes présentaient une diminution du taux de 5-HIAA (5- Hydroxyindoleacetic Acid) dans le LCR (253). Le 5-HIAA est le principal métabolite de la sérotonine. D'autres études plus récentes, ont montré grâce à la neuroimagerie que les usagers de MDMA avaient une densité de transporteurs de la sérotonine diminuée comparativement aux non-utilisateurs (283–286). Des réductions similaires de densité en transporteur de la sérotonine ont été observées chez des babouins présentant des lésions sérotoninergiques induites par la MDMA (287,288).

En conclusion, les preuves des dommages sérotoninergiques sont assez fortes chez l'animal exposé à la MDMA et n'ayant jamais reçu d'autre drogue auparavant. Cette neurotoxicité induirait des altérations prolongées du sommeil et des rythmes circadiens, du fait des actions neuromodulatrices de la sérotonine sur le pacemaker circadien (253). Il y a, à l'heure actuelle, peu ou d'insuffisantes preuves chez l'Homme. Néanmoins, les effets comportementaux et pharmacologiques sont similaires chez les animaux et les humains. Il serait alors plausible que les conséquences d'une consommation de MDMA soient les mêmes chez l'Homme que chez l'animal (282).

PARTIE III :
Aspects épidémiologiques

III. Épidémiologie

A. Nouveautés sur les addictions dans le DSM 5

La quatrième version du *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders* (DSM IV) séparait en deux entités distinctes les diagnostics d'abus de substance et de dépendance à une substance. La cinquième version, elle, marque la fin des abuseurs et dépendants et réunit ces deux diagnostics sous le terme de **trouble d'utilisation de substance**.

Ses critères diagnostiques sont quasiment identiques à ceux de l'abus de substance et de la dépendance du DSM IV combinés, à deux exceptions près :

- Le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré ;
- Un nouveau critère de désir fort de consommer ou besoin d'utiliser la substance (*craving*) a été ajouté.

De plus, le seuil de diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM 5 est fixé à deux critères ou plus, alors que celui d'abus de substance était fixé à un critère ou plus, et celui de dépendance à trois critères ou plus dans le DSM IV.

Enfin, au-delà du contexte de l'addiction, la cinquième version du DSM a opté pour la version numérique puisque le numéro d'édition ne s'écrit plus en chiffres romains mais en chiffres arabes, contrairement aux précédentes éditions.

La définition du trouble d'utilisation à une substance issue de la cinquième version du DSM, présentée dans le chapitre *Troubles reliés à une substance et troubles addictifs*, est donc la suivante :

« Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus)

des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit ;
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets ;
4. *Craving* ou une envie intense de consommer le produit ;
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit ;
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit ;
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit ;
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé ;
 - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Le DSM 5 introduit pour la première fois la notion de sévérité corrélée à une addiction. En effet, la présence de 2 à 3 des critères cités ci-dessus correspond

à une addiction LÉGÈRE, 4 à 5 critères à une addiction MODÉRÉE, et enfin 6 critères ou plus caractérisent une addiction SÉVÈRE.

Ces critères sont valables pour dix substances :

- Alcool ;
- Caféine ;
- Cannabis et drogues apparentées ;
- Hallucinogènes ;
- Inhalants ;
- Opioïdes ;
- Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques ;
- Stimulants ;
- Tabac ;
- Autres substances ou substances inconnues.

Autres nouveautés du DSM 5, l'apparition du diagnostic de trouble d'utilisation du tabac, qui ne faisait pas partie du DSM IV, ainsi que celle de sevrage au cannabis et à la caféine (le sevrage à la caféine apparaissait, dans le DSM IV, dans l'annexe des troubles pour lesquels davantage d'études étaient nécessaires avant d'être éventuellement reconnus). Le diagnostic de dépendance polysubstances a, lui, été éliminé du DSM 5.

La rémission *récente* d'un trouble est définie comme l'absence de critère de trouble d'utilisation (sauf celui du craving) pendant au moins 3 mois (mais moins de 12 mois), et la rémission *durable* comme l'absence de critères applicables pendant une durée égale ou supérieure à 12 mois.

Qu'en est-il des addictions sans substance ? Le DSM 5, dans le chapitre *Troubles reliés à une substance et troubles addictifs*, inclut le diagnostic de jeu pathologique (figurant, dans le DSM IV, dans les troubles du contrôle des impulsions) et fait référence aux jeux de hasard. Ce changement reflète, selon l'*American Psychiatric Association*, les résultats d'études

démontrant que le jeu activerait le système cérébral dit de récompense, et produirait ainsi des effets similaires à la prise de drogues.

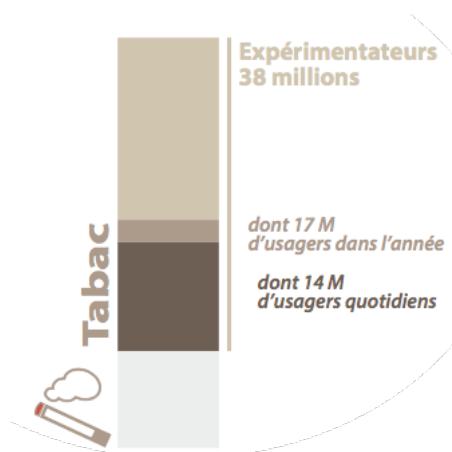
B. Données épidémiologiques

1. **Epidémiologie de la consommation de tabac, cannabis, cocaïne et amphétamines en France**

Selon les substances prises en compte ici, voici les principaux chiffres récents des consommations en France selon l'OFDT et son rapport *Drogues, Chiffres clés* paru en juin 2017 :

- Tabac

Les données rapportées par le réseau des buralistes mettent en évidence une baisse du niveau des ventes du tabac et de cigarettes en 2016 de 1,1%, alors qu'elles étaient en hausse lors de la période 2014-2015. La part du tabac à rouler augmente depuis plusieurs années, et ce recul modeste serait entièrement dû aux cigarettes, qui représentent à elles seules 80% du total des ventes (44 900 tonnes).



Dans la période 2014–2016, la consommation journalière de tabac chez les 18-75 ans est restée stable, autant chez les hommes (33 % de consommateurs quotidiens) que chez les femmes (26 % de consommatrices quotidiennes). A 17 ans, et sur la période de 2008 à 2014, l'usage quotidien de tabac concerne 33% des garçons et 32 % des filles, soit un chiffre supérieur à la moyenne nationale chez ces dernières.

6 % des adultes entre 18 et 75 ans ont déclaré fumer occasionnellement, pour la grande majorité, la chicha (ou narguilé).

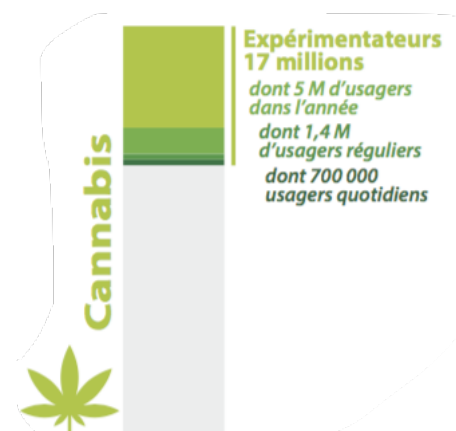
En 2016, 24% soit près d'un français sur quatre entre 18 et 75 ans ont déjà essayé la cigarette électronique, et 3 % l'utilisent quotidiennement. A 17 ans, 53 % des adolescents ont expérimenté la cigarette électronique (56% des garçons et 50% des filles). Parmi eux, 2% sont des usagers quotidiens.

En 2016, plus de 2 millions de Français étaient traités pour l'arrêt du tabac. Ce chiffre a augmenté de 16,5% en 2016 par rapport à 2015, année qui était déjà marquée par une forte hausse du nombre de recours à un traitement d'aide à l'arrêt du tabac. Les principaux traitements sont les substituts nicotiniques oraux (60 %), suivis par les patchs transdermiques (35%). L'opération « Moi(s) sans tabac » de novembre 2016 a permis l'inscription de 180 000 fumeurs sur le site de l'opération.

Enfin, sur la période 2012-2013, 56 000 hommes et 17 000 femmes seraient décédés d'une pathologie liée au tabac, principalement par cancers (46 000 au total, dont 60 % par cancer du poumon).

- Cannabis

En 2016, 42 % des adultes de 18 à 64 ans ont expérimenté le cannabis, dont 11 % ont consommé dans l'année (15 % d'hommes et 7% de femmes). En 2014, l'usage régulier était estimé à environ 3 % de la population.



L'expérimentation du cannabis à 17 ans est en forte hausse entre 2011 et 2014, passant de 41% à 48 %, alors qu'une période de baisse puis de stabilisation était observée depuis 2002. Dans le même sens, l'usage régulier connaît également une forte hausse et concerne 9% des jeunes de 17 ans en 2015, après avoir connu une période de baisse. Les garçons sont les consommateurs majoritaires (deux garçons consommateurs réguliers pour une fille consommatrice régulière).

Selon le CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*), 21 % des usagers actuels entre 18 et 64 ans seraient concernés par un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance au cannabis en 2014, ces chiffres étant stables depuis 2010. Cela représente 2 % de l'ensemble des 18-64 ans. A 17 ans, la fréquence de l'usage problématique est passée de 5% en 2011 à 8 % en 2014.

En 2015, 56 000 personnes étaient prises en charge au sein d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) pour leur consommation de cannabis, dont 22 000 jeunes accueillis dans les CJC (Consultations Jeunes Consommateurs) qui dépendent, pour la plupart, d'un CSAPA.

Le cannabis est une substance pouvant être mortelle, à la fois directement et indirectement : en effet, entre 175 et 190 décès à la suite d'un accident de la route étaient imputables à la consommation de cannabis à la fin des années 2000, et une vingtaine de décès liés à la toxicité cardio-vasculaire du cannabis étaient signalés lors de l'année 2014.

Le prix moyen du gramme de résine de cannabis est en constante augmentation depuis 2011, de même pour l'herbe. Cette évolution semble liée à une hausse de la teneur en THC des produits. La teneur moyenne de résine de cannabis a triplé en 10 ans et atteindrait aujourd'hui 23%, tandis que celle de l'herbe serait aujourd'hui à 11%.

- **Cocaïne**

En 2014, les 18-64 ans sont 5,6% à avoir expérimenté la cocaïne, dont 1,1% sont des usagers actuels (dans l'année). La même année, 3,2% des jeunes de 17 ans ont expérimenté

la cocaïne, les chiffres semblant se stabiliser après avoir connu une hausse entre 2000 et 2008. Les garçons sont autant concernés que les filles.



Aucune donnée de mortalité due à la cocaïne n'est disponible en France.

Ces deux dernières années, le prix médian du gramme de cocaïne était en augmentation et estimé à environ 84€ le gramme. Le taux moyen de pureté d'échantillons saisis dans la rue est lui aussi en hausse depuis 2011, se situant à 51% en 2016 contre 27% en 2011. Cette augmentation de la qualité du produit pourrait contribuer à favoriser la nouvelle accélération de diffusion de la cocaïne récemment observée.

- MDMA / Ecstasy

En 2014, l'expérimentation de MDMA/Ecstasy concernait 4,3% des 18–64 ans, et 0,9% sont des usagers actuels. Ce chiffre est en nette hausse puisqu'en 2010, ils étaient 0,3% à déclarer cet usage.

A 17 ans, les chiffres sont également à la hausse puisque l'expérimentation de MDMA/Ecstasy a doublé entre 2011 et 2014 (1,9% en 2011 versus 3,8 en 2014), et concernerait 4,2 % des garçons et 3,5 % des filles.



Aucune donnée de mortalité due à la prise de MDMA ou d'Ecstasy n'est disponible en France.

Le comprimé d'ecstasy se vend aux alentours de 10€ aujourd'hui, prix stable depuis 2012, alors que celui de la MDMA sous forme de cristal/poudre est en baisse depuis 2010, passant de 60€ à 54€ le gramme.

La concentration moyenne de MDMA poudre/cristal mesurée sur les échantillons saisis est en constante augmentation : elle est passée de 21% en 2010 à près de 83% en 2016.

- Nouveaux Produits de Synthèse

Ces produits sont le plus souvent vendus sur internet et imitent les structures chimiques et/ou les effets de produits stupéfiants illicites. Les plus courants sont les cathinones, les cannabinoïdes de synthèse ou encore les psychédéliques.

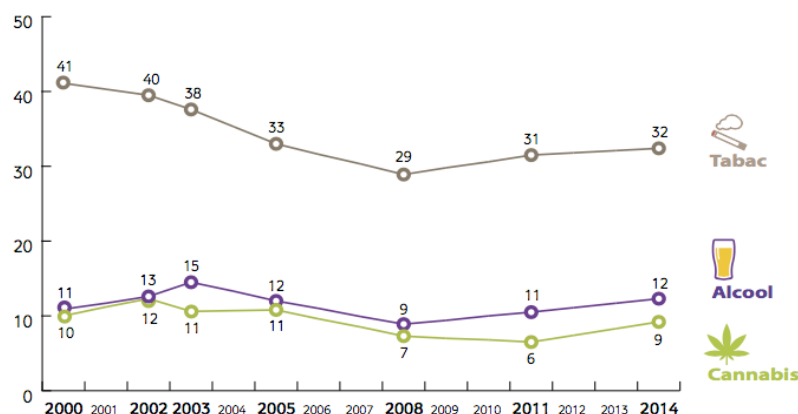
En 2014, parmi les adultes de 18 à 64 ans, 1,7% de ceux-ci déclaraient avoir déjà consommé un cannabinoïde de synthèse au cours de leur vie. La même proportion (1,7%) des jeunes de 17 ans la même année avait déclaré en avoir consommé, mais seuls 0,7% pouvaient préciser le type de produit consommé.

- Evolutions 2000 – 2014 des usages réguliers des principaux produits actifs à 17 ans

L'année 2008 a été celle du plus faible taux d'usages réguliers de tabac et d'alcool chez les jeunes de 17 ans, et 2011 fut celle du plus faible taux d'usage régulier de cannabis chez ces mêmes jeunes. Depuis, la consommation de ces trois produits psychoactifs est en constante augmentation, mais reste inférieure, ou quasiment égale, à la consommation de l'an 2000.

En 14 ans, la consommation d'alcool et de cannabis est restée la même avec quelques fluctuations, tandis que celle du tabac a considérablement diminué, en perdant quasiment 10 points en 14 ans.

Évolutions 2000-2014 des usages réguliers des principaux produits psychoactifs à 17 ans (en %) [2]



Source : ESCAPAD (OFDT)

2. Épidémiologie des troubles de sommeil en France

Les résultats exposés dans ce chapitre proviennent du dernier bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), paru en novembre 2012. Ces résultats proviennent des données du baromètre santé de l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes) de 2010.

- Temps de sommeil

Parmi les individus âgés de 15 à 85 ans, il existe un déficit moyen de temps de sommeil de 7 minutes pour les hommes et de 17 minutes pour les femmes. Ce déficit est mesuré

en mettant en regard le temps de sommeil effectif et le temps de sommeil nécessaire à la personne. Une majorité de Français dort environ 7 heures par jour, mais on ne peut pas considérer cette durée comme une norme « nécessaire » car certains individus auront besoin de 9 heures de sommeil quotidien tandis que d'autres, plus rarement, en auront besoin de 5.

On peut cependant affirmer que la plupart des adultes dort en moyenne entre 7 et 8 heures par jour au cours de la semaine, et entre 8 et 9 heures lors d'un jour de repos. Cette durée est variable selon le statut d'activité. Ainsi, les personnes qui dorment le moins sont celles qui travaillent (moyenne de 7h03). Elles présentent, avec les étudiants et les personnes au foyer, invalides ou en congé longue maladie, un déficit de sommeil, comparativement à leur besoin ressenti. A l'inverse, les retraités et les chômeurs déclarent dormir suffisamment.

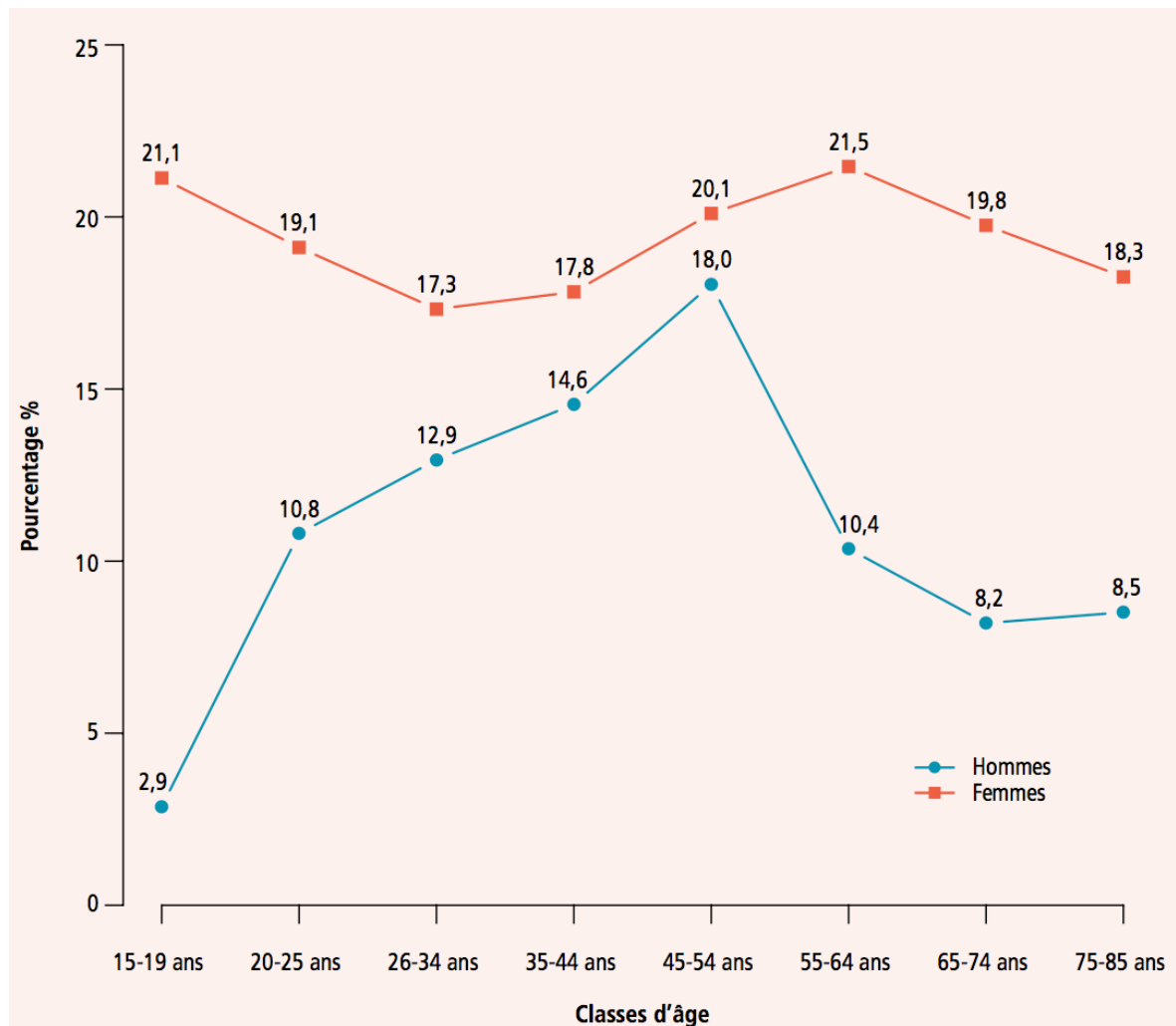
- Insomnie

L'*American Association of Sleep Medicine* donne la définition suivante de l'insomnie chronique :

- A. Le sujet rapporte une ou plus des difficultés de sommeil suivantes :
 - 1) Troubles d'endormissement ;
 - 2) Troubles de maintien du sommeil ;
 - 3) Réveil précoce ;
 - 4) Sommeil non récupérateur.
- B. Ces difficultés surviennent au moins trois nuits par semaine, depuis au moins un mois, et ce malgré des habitudes et conditions adéquates pour le sommeil.
- C. Le sujet rapporte au moins l'une des conséquences diurnes suivantes en relation avec ses difficultés de sommeil
 - 1) Fatigue/malaise ;
 - 2) Troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire ;
 - 3) Troubles du fonctionnement social ou mauvaises performances scolaires ;
 - 4) Troubles de l'humeur/irritabilité ;

- 5) Somnolence diurne ;
- 6) Réduction de la motivation/énergie/initiative ;
- 7) Tendance aux erreurs/accidents au travail ou en conduisant ;
- 8) Céphalées de tension ou malaise général en relation avec la perte de sommeil ;
- 9) Préoccupations ou ruminations à propos du sommeil.

On retrouve en 2010 des chiffres assez alarmants sur la prévalence de l'insomnie chronique dans la population française. En effet, 15,8 % des 15-85 ans auraient déclaré avoir des symptômes suggérant une insomnie chronique, avec 19,3% des femmes et 11,9% des hommes (résultats significatifs $p < 0,001$). L'étude montre que les femmes sont plus souvent insomniaques que les hommes quel que soit l'âge, jusqu'à deux fois plus souvent avant 25 ans et après 55 ans, comme modélisé ci-après.



Source : Baromètre santé 2010, Inpes.

Figure 32 : Prévalence de l'insomnie chronique selon l'âge et le sexe

On peut également constater que la prévalence de l'insomnie chronique se révèle relativement stable avec l'âge chez les femmes, alors qu'elle est susceptible d'augmenter jusqu'à un facteur 6 chez les hommes jusqu'à l'âge de 54 ans.

Les réveils nocturnes constituent le symptôme prédominant tous âges confondus (prévalence de 22,8% : 26,8% chez les femmes et 18,4% chez les hommes). Chez les moins de 35 ans, et chez les hommes uniquement, les difficultés d'endormissement constituaient la plainte de sommeil la plus fréquente (289).

- Pourquoi dort-on mal ?

Selon cette étude, l'insomnie chronique est liée à plusieurs facteurs. Tout d'abord, à celui de la souffrance psychique, lien indéniable et à maintes reprises démontré dans la littérature (290). L'insomnie chronique peut également être liée aux situations de précarité, ainsi qu'à des événements de vie difficiles vécus durant l'enfance, tels que des violences subies. Les violences, qu'elles soient verbales, physiques ou sexuelles, subies au cours des 12 derniers mois apparaissent également comme un facteur très important d'insomnie chronique. La présence d'une maladie chronique et le travail décalé (travail de nuit ou en 3 x 8) peuvent également avoir un rôle dans la genèse de troubles du sommeil chroniques.

L'influence du sexe féminin sur la prévalence de l'insomnie chronique semble nette, et est systématiquement décrite en France comme à l'étranger. Plusieurs hypothèses ont été formulées afin d'expliquer ces variations, comme des hypothèses hormonales (rôle des stéroïdes sexuels), de vulnérabilité psychique (les femmes plus anxieuses et plus dépressives que les hommes) ou encore d'inégalités sociales (travail et responsabilités familiales) (289,291).

Une étude française de 2004 conduite sur 2121 patients insomniaques européens (France, Allemagne, Italie et Angleterre) retrouve comme principaux facteurs de troubles du sommeil le stress, la solitude, ainsi qu'un décès récent comme modélisé ci-dessous (292).

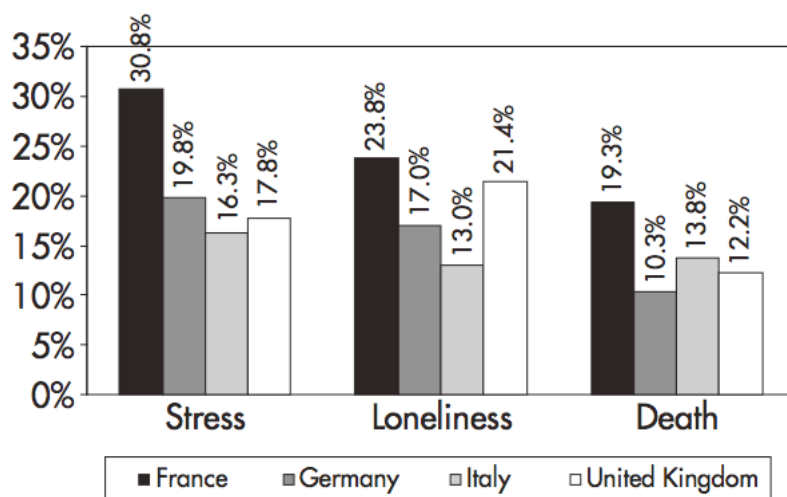


Figure 33 : Principaux facteurs d'insomnie en France, Allemagne, Italie et Royaume-Uni. (Loneliness = solitude, death = mort)(292)

De plus, et ce sont ces résultats qui nous intéressent le plus ici, les liens entre pratiques addictives, et notamment l'alcoolisation à risque et le tabagisme (seuls pris en compte dans cette étude), et l'insomnie chronique apparaissent très forts. Le lien entre alcoolisation à risque de dépendance et insomnie apparaît significatif, alors que celui avec le tabagisme ne l'est plus une fois les effets de structure contrôlés. Cela surprend les auteurs de l'étude dans la mesure où la souffrance psychique, et la dépression en particulier, apparaît très souvent liée au tabagisme dans la littérature (293).

Une étude française datant de 2008 retrouve, elle, un risque accru d'insomnie chronique avec perturbations diurnes chez les anciens fumeurs, par rapport aux non-fumeurs, et chez les consommateurs de cannabis (289).

- Et les ados ?

Une bonne qualité de sommeil est un facteur essentiel d'équilibre lors de la période de transformation organique et psychologique importante que représente l'adolescence. En effet, le sommeil a de multiples fonctions, notamment de récupération neuronale, plasticité cérébrale, apprentissage, consolidation mnésique, métabolisme cardio-vasculaire,

respiratoire et immunitaire, et croissance (synthèse de l'hormone de croissance lors du sommeil lent profond) (294–297).

Les données françaises de l'enquête *Health Behaviour in School-aged Children* (HSBC) rapportent en 2010 des chiffres alarmants concernant le sommeil des adolescents. Ainsi, entre 11 et 15 ans, un adolescent perd en moyenne 20 à 30 minutes de temps de sommeil quotidien en un an, les veilles de jour de classe. Cela conduit à une diminution du temps de sommeil total de 1h31 entre 11 et 15 ans. Cette diminution les veilles de jour de classe est associée à une compensation par un allongement du temps de sommeil les veilles de jours de repos (week-end et vacances) (298).

Lorsque le temps de sommeil total entre une veille de classe et une veille de repos dépasse 2 heures, on parle de dette de sommeil. Ainsi, 16% des 11 ans sont concernés et 40,5% soit près de la moitié des adolescents de 15 ans le sont également (298).

Les adolescents utilisant les écrans ou les nouvelles technologies avant de dormir sont ceux qui dorment le moins : ceux qui regardent la télévision dorment en moyenne 8h16 (versus 8h48), ceux qui utilisent un ordinateur dorment 8h06 (versus 8h50), et le plus court temps de sommeil revient à ceux qui disposent d'un téléphone portable avec connexion internet. Ceux-ci dorment en moyenne 7h59 (versus 8h44) (298).

Ainsi, le temps de sommeil total la veille de jours de classe observe une baisse dramatique entre 11 et 15 ans. Cette constatation, observée dans d'autres pays, proviendrait davantage de facteurs environnementaux et sociaux que de facteurs biologiques (299). La dette de sommeil des adolescents augmente avec leur avancée en âge. On comprend la portée dramatique de ces données quand on rappelle que la plupart des spécialistes du sommeil de l'enfant et des pédiatres recommandent autour de 9 heures de sommeil quotidien au cours de l'adolescence, pour favoriser l'apprentissage, la croissance, ainsi que l'équilibre physique et psychologique (298).

3. Épidémiologie des plaintes de sommeil chez les patients dépendants

Peu d'études épidémiologiques concernant la fréquence des troubles du sommeil subjectifs chez des consommateurs de toxiques ont été réalisées récemment. En cause, la probable sous-déclaration des problèmes de toxicomanie en lien avec l'illégalité des produits consommés, ainsi que l'influence des traits de personnalité des consommateurs marqués par des niveaux élevés d'intolérance à la frustration, d'impulsivité et de recherche de sensation. Ces consommateurs manquent beaucoup de rendez-vous et dissimulent fréquemment leur consommation. En conséquence, un manque de données concernant les plaintes de sommeil chez les patients dépendants, contrebalancé par le grand nombre d'études polysomnographiques permettant d'objectiver ces troubles en fonction de la substance prise.

- Données françaises

Une revue de littérature française parue en 2011 dans la Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique et prenant en compte les études françaises réalisées entre 1980 et 2009 concernant l'état des lieux de l'insomnie en France ne rapporte aucune donnée, aucun lien formulé entre insomnie et trouble addictif. En effet, selon cette étude, les facteurs généralement associés à l'insomnie (diagnostic basé sur les critères du DSM IV) comporteraient, entre autres, le sexe féminin, le statut marital (le fait d'être séparé, veuf ou divorcé), la tranche d'âge des 25-30 ans, un stress récent, le sentiment de solitude, un décès récent d'un membre de la famille, des problèmes de santé et financiers (292). Aucune notion de comorbidité addictologique n'y est évoquée, hormis la consommation d'alcool et de tabac chez les adolescents qui serait associée à un taux d'insomnie plus élevé dans cette population (225).

Un bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Inpes paru en 2010, cité précédemment, a établi une prévalence de l'insomnie chez les 15-85 ans à 15,8% dans la population française tout sexe confondu, avec une prévalence plus élevée chez les femmes (19,3%) que chez les hommes (11,9%). Cette étude évoque les troubles du sommeil présents chez les consommateurs d'alcool et de tabac. Parmi les 7844 participants à cette étude,

897 étaient considérés comme ayant une consommation d'alcool à risque et 229 une alcoolodépendance probable selon le questionnaire AUDIT. Cet auto-questionnaire, AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), évalue la consommation d'alcool au cours des douze mois précédents et permet de classer cette consommation en « risque anodin ou faible », « consommation à risque ou à problème » ou bien une consommation menant à une « alcoolodépendance probable ». La prévalence de l'insomnie était quasiment similaire chez les consommateurs d'alcool sans problème et à risque de l'étude (respectivement 15,7% et 15,0% se déclaraient insomniaques) mais ces résultats n'étaient pas significatifs. En revanche, dans la population de consommateurs d'alcool avec « risque de dépendance » selon l'AUDIT, le taux d'insomnie était augmenté à 32,7 % de manière significative, avec un OR à 2,2. Les plaintes d'insomnie étaient, dans cette population, plus fréquentes chez les femmes, avec un taux d'insomnie de 43,2 %, contre 30,2 % chez les hommes. Cette différence de résultats en faveur d'une insomnie plus fréquente chez le sexe féminin était retrouvé pour tous les facteurs sociodémographiques étudiés et non pas seulement en fonction de la consommation de toxiques (301).

Les résultats obtenus auprès de la population de fumeurs tendaient également vers une augmentation de l'insomnie associée à la consommation de tabac, avec un taux de 19,2% chez les fumeurs versus 14,6% chez les non-fumeurs. Malheureusement, ces résultats n'étaient pas significatifs (301).

- Données internationales

Une récente étude irlandaise, menée à Dublin dans un centre spécialisé en addictologie, fait état des troubles du sommeil déclarés dans une population de 89 patients sous TSO (traitement substitutif aux opiacés). Dans cette population, 65% rapportaient des troubles du sommeil, tous rapportaient des difficultés à initier le sommeil, 93% une insomnie de milieu de nuit, et 66% se plaignaient d'un réveil précoce. Parmi les personnes se plaignant de troubles du sommeil, la moitié d'entre eux étaient sans-abris. Deux tiers des patients se plaignaient de dormir moins de 6 heures par nuit. Parmi les 96% de patients fumeurs

réguliers, 68% rapportaient des troubles du sommeil. Dans cette cohorte, 41% souffraient également de somnolence diurne excessive (302).

Au Canada, dans une étude de 2009 menée dans une clinique du sommeil, Teplin et son équipe ont décidé de rechercher, à l'inverse des études présentées jusqu'alors, les patients consultant à la base pour troubles du sommeil et qui se trouvaient concernés par la consommation voire l'abus de substance. Parmi 46 participants à cette étude, 11 % étaient dépistés « à risque d'alcoolodépendance » et 13 % alcoolodépendants selon le questionnaire MAST (*Michigan Alcohol Screening Test*). Un tiers des participants avait également une consommation « bas niveau » (niveau 2/5) d'autres drogues, et 2% un « niveau intermédiaire » (niveau 3/5) de consommation. Ainsi, 2% des participants (soit une seule personne en réalité) entraient à la fois dans la catégorie alcoolodépendance et « niveau intermédiaire » de consommation d'autre drogue (303).

Une étude australienne publiée en 2011 s'est intéressée de près aux plaintes subjectives de sommeil chez les utilisateurs d'ecstasy, également connu sous le nom de MDMA (3,4 méthylènedioxy-méthamphétamine). La qualité de sommeil était évaluée à l'aide du PSQI (*Pittsburg Sleep Quality Index*), dont un score supérieur à 5 caractérise une qualité de sommeil dégradée. La somnolence diurne était également évaluée, à l'aide de l'ESS (*Epworth Sleepiness Scale*), dont le score supérieur à 10 correspond à une somnolence diurne excessive. Parmi les 345 participants de l'étude consommateurs d'ecstasy, 69,5 % rapportaient des troubles du sommeil conséquents (PSQI > 5) et environ 15 % une somnolence diurne excessive (ESS > 10), avec presque 40 % des utilisateurs montrant des troubles du sommeil associés à une somnolence diurne excessive. La quantité prise d'ecstasy influait sur la qualité du sommeil, avec des consommateurs de 4 pilules ou plus ayant un score de PSQI supérieur à ceux consommant 3 pilules ou moins, notamment une durée de sommeil moindre et la prise de médicaments hypnotiques en plus grande quantité. En revanche, la fréquence d'utilisation de l'ecstasy, que ce soit mensuellement ou moins, n'influaient ni sur la qualité du sommeil, ni sur la somnolence diurne. Les utilisateurs ressentant une culpabilité ou des remords quant à leur consommation d'ecstasy, ou ceux s'étant blessés ou ayant blessé d'autres personnes suite à leur consommation, rapportaient également plus de troubles du sommeil avec un score au PSQI plus élevé. Parmi

les polyconsommateurs, ceux utilisant de l'ecstasy présentaient plus de troubles du sommeil que ceux n'en consommant pas, avec un score de PSQI légèrement plus élevé (6,74 versus 5,87). Enfin, certains facteurs de risque pouvant mener plus facilement à des troubles du sommeil chez les consommateurs d'ecstasy ont été identifiés : le jeune âge, les consommateurs ayant reçu des conseils de membres de leur famille, d'amis ou de professionnels de la santé quant au besoin d'arrêter leur consommation. Cette étude suggère également que, malgré la proportion importante de troubles du sommeil relevés (69,5% dans cette cohorte), peu d'entre eux étaient pris en charge car seulement une petite partie (15,3 %) déclarait avoir demandé de l'aide par rapport à ses troubles du sommeil (304).

Une autre étude australienne, publiée en 2013, s'est également intéressée aux troubles du sommeil chez les consommateurs d'ecstasy, et notamment à l'existence ou non de différences entre les genres masculin et féminin parmi ces troubles. En effet, des différences hommes-femmes existaient bien : les femmes consommatrices d'ecstasy rapportaient une qualité de sommeil moindre par rapport aux hommes, ainsi qu'une santé psychique moins bonne. En effet, les femmes étaient plus à même de ressentir de la culpabilité, des remords par rapport à leur consommation aux obligations qu'elles n'ont pu assumer, ou encore par rapport à leurs proches ou professionnels de santé leur conseillant de stopper leur consommation. Enfin, cette étude rapportait un lien fort existant entre les troubles du sommeil et une mauvaise santé mentale des consommateurs d'ecstasy, mais cette relation n'était pas modérée par le sexe. Cette étude suggère donc que sommeil et santé mentale n'ont pas plus de lien chez un sexe que chez l'autre (305).

L'auteur des deux précédentes études, Ogeil, s'est intéressé dans une étude publiée en 2015 aux troubles du sommeil déclarés par les consommateurs d'alcool et de cannabis. Les participants identifiés comme ayant une consommation à risque (via le questionnaire AUDIT) ou de marijuana (via le *Marijuana Screening Inventory* - MSI) étaient une fois de plus ceux rapportant la qualité de sommeil la plus mauvaise, avec les scores les plus élevés pour les consommateurs à la fois d'alcool et de cannabis. Les consommateurs d'alcool rapportaient plus particulièrement des difficultés à initier le sommeil, tandis que les consommateurs de cannabis, eux, une propension plus importante à prendre

des médicaments hypnotiques et une dysfonction diurne majorée. De nouveau, le sexe féminin était, dans cette étude, plus à même de développer des troubles du sommeil associés à leur consommation d'alcool et/ou de cannabis que les hommes. Cette étude suggère également qu'une consommation à risque d'alcool ou de cannabis, associée à une mauvaise qualité de sommeil, place cette population à risque de futur trouble psychiatrique, et notamment de trouble de l'humeur. Il ne faut pas oublier que la consommation de toxiques, quelle qu'elle soit, peut avoir pour conséquence un sommeil de mauvaise qualité, mais que l'inverse peut être vrai aussi et qu'un sommeil de mauvaise qualité peut mener à la consommation de substance dans le but de l'améliorer (306).

Une revue de littérature australienne concernant cinq études sur les plaintes subjectives de sommeil chez des consommateurs occasionnels de cannabis retrouve dans la plupart des résultats une diminution de la latence d'endormissement lorsque le cannabis est consommé de manière récréative. Aucune étude ne retrouve d'effet significatif sur le nombre de réveil par nuit ou sur un quelconque effet sur la vigilance diurne. La qualité du sommeil était ressentie comme meilleure dans une étude, tandis que deux autres ne retrouvaient pas d'effet sur ce paramètre, mais ce sont des résultats obtenus à partir de questionnaires, sans validation objective (239).

Une autre étude retrouvait, chez des consommateurs réguliers de marijuana, une sensation accrue de somnolence et de changement d'humeur le jour suivant une forte consommation de THC (Tétrahydrocannabinol, 15mg) associée à la même dose de CBD (Cannabidiol, 15 mg) (11). Chez ces mêmes consommateurs réguliers, l'utilisation chronique de cannabis était associée à des effets subjectifs négatifs sur le sommeil, se manifestant préférentiellement durant le sevrage. Ces plaintes étaient présentes même chez les consommateurs exposés à de faibles dosages de cannabis. Les symptômes rapportés incluaient des difficultés de sommeil telles que des rêves étranges, une insomnie et une faible qualité de sommeil (307).

Une plainte très fréquente des consommateurs réguliers de cannabis concerne des « rêves étranges ». Ceux-ci apparaissent typiquement 1 à 3 jours après l'arrêt

de la consommation, voient leur pic arriver après 2 à 6 jours et peuvent persister de 4 à 14 jours, jusqu'à 45 jours observés dans une étude (308).

Les difficultés de sommeil, elles aussi, se prolongent dans le temps, avec persistance jusqu'à 43 jours après sevrage selon une étude (309). Le retour à la consommation de cannabis est communément observé afin de rétablir le sommeil « pré-sevrage ».

Ce scénario entraîne alors le consommateur régulier de cannabis dans un cercle vicieux : une consommation de cannabis est nécessaire pour rétablir les effets positifs ressentis, mais la tolérance s'installant, de plus grandes quantités de cannabis sont nécessaires au fil du temps pour obtenir les mêmes effets. L'usage de plus en plus important du cannabis entraîne alors une détérioration de la qualité de sommeil du consommateur, qui ne trouvera comme autre solution que d'augmenter sa consommation.

N'oublions pas que ces données sont issues de déclarations de consommateurs sur leurs impressions, donc sont purement subjectives. Nous verrons par la suite qu'il n'en est pas forcément de même lors de l'objectivation des mesures qualitatives du sommeil.

a. Comorbidités psychiatriques de l'addiction : schizophrénie, troubles de l'humeur et troubles de la personnalité

La présence simultanée, chez un même individu, d'un trouble psychiatrique caractérisé et d'un trouble lié à l'usage de substance est appelé diagnostic (ou pathologie) duel(le) (*dual diagnosis*).

- Schizophrénie et addictions

Nombreux sont les patients atteints de schizophrénie concernés par une ou plusieurs comorbidités addictives. En effet, l'association d'un trouble lié à l'usage d'une substance à un trouble schizophrénique est la règle plutôt que l'exception. Toutes les études épidémiologiques s'étant intéressées à la cooccurrence de ces deux troubles confirment que cela concerne une majorité de schizophrènes (310).

L'enquête ECA (*Epidemiologic Catchment Area*), une des premières études de grande ampleur, a estimé en 1990 que 47% des schizophrènes souffraient de comorbidité addictive aux USA, contre 13,5% dans la population générale. Plus de la moitié des personnes souffrant de schizophrénie auraient des antécédents de toxicomanie (311). Les schizophrènes auraient 4,6 fois plus de problèmes addictifs que les personnes naïves de maladie psychiatrique. Ces chiffres donnés par l'ECA ne tiennent pas compte de la dépendance au tabac, dépendance qui concerne plus de 70% de patients schizophrènes dans le monde (311).

Les substances les plus consommées, outre le café et le tabac pris en quantité considérable, sont l'alcool, le cannabis, les amphétamines et la cocaïne (312).

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les schizophrènes. La précocité de cette consommation augmente considérablement le risque de développer une schizophrénie. Le risque serait 4 fois plus élevé si la consommation débute avant l'âge de 15 ans (313).

Les comorbidités chez les patients schizophrènes peuvent être responsables d'un retard au diagnostic, d'une sévérité plus importante de la maladie, de complications évolutives plus importantes et d'une diminution de la qualité et de l'espérance de vie (310).

- Troubles de l'humeur, troubles de la personnalité et addictions

Les données épidémiologiques les plus concrètes sont issues d'études Nord-Américaines. Deux enquêtes de grande échelle utilisant les critères diagnostiques du DSM IV, la *National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions* (évaluation de 43 093 individus en 2001 et 2002) et la *National Comorbidity Survey Replication* (évaluation de 9280 individus en 2001 et 2003), ont estimé la prévalence vie entière de la cooccurrence d'un trouble de l'humeur et d'un trouble lié à l'usage de substance dans la population générale.

On sait que la prévalence vie entière des troubles du spectre bipolaire est estimée à 4,4%, et que celle du trouble dépressif est estimée entre 13,2 et 16,6% (314). Les chiffres se modifient considérablement lorsque l'on prend en compte la cooccurrence d'un trouble addictif (abus et dépendance selon le DSM IV) avec l'un de ces troubles. Ainsi, la prévalence

vie entière d'un trouble lié à l'usage de substance et d'un trouble bipolaire est estimée à 43%, et à 60,3% pour le trouble bipolaire de type I seul. En ce qui concerne l'épisode dépressif majeur, la prévalence d'une pathologie duelle vie entière est de 17,2% (314).

Une récente étude américaine (2016) a fait l'état des lieux de la prévalence des troubles liés à l'usage de substance suite à la parution du DSM 5. Celle-ci révèle que les troubles liés à l'usage de substance sont présents chez 3,9% des 36 309 adultes américains inclus dans les 12 mois précédents l'étude, et que la prévalence vie entière est de 9,9%. Un américain sur 10 souffrirait donc à l'heure actuelle d'un trouble lié à l'usage de substance.

Des associations significatives ont été établies entre la présence d'un trouble addictif au cours des douze derniers mois et de nombreuses pathologies psychiatriques et troubles de personnalité :

- Épisode dépressif majeur (OR : 1,3) ;
- Dysthymie (OR : 1,5) ;
- Trouble bipolaire de type 1 (OR : 1,5) ;
- Syndrome de stress post-traumatique (OR : 1,6) ;
- Personnalité antisociale (OR : 1,4) ;
- Personnalité borderline (OR : 1,8) ;
- Personnalité schizotypique (OR : 1,5).

Des associations similaires ont été trouvées pour les troubles liés à l'usage de substance vie entière :

- Trouble anxieux généralisé (OR : 1,3) ;
- Trouble panique (OR : 1,3) ;
- Phobie sociale (OR : 1,3).

b. Perception de la consommation et stigmatisation

Les usagers de substances sont plus souvent victimes d'attitudes stigmatisantes comparativement à ceux souffrant d'autre pathologie (pathologie mentale, handicap physique par exemple), à la fois de la part de la population générale, mais aussi de la part

des professionnels de la santé (van Boekel et al. 2013) (315). En effet, une revue de littérature de 2013 concernant 28 études indique que les professionnels de santé ont généralement une attitude négative envers les patients souffrant d'un trouble lié à l'usage de substance. Ils perçoivent chez ces patients de la violence, de la manipulation et une faible motivation qui font obstacle aux prestations de santé normalement dues. L'attitude négative des professionnels de santé diminue le sentiment d'*empowerment* des patients (que l'on peut traduire par autonomisation). Les professionnels de santé sont moins impliqués dans les soins, ont une approche « mécanique » du soin, secondaire à une empathie diminuée et moins d'engagement personnel envers ces patients (316). Cette approche « mécanique » peut sous-tendre un interrogatoire plutôt centré sur la dépendance que sur la *personne* dépendante, donc la prise en charge de la personne dans sa globalité, et pourrait contribuer à une sous-estimation des troubles du sommeil chez les personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage de substance. Inversement, les patients peuvent ressentir la stigmatisation dont ils sont victimes, et ne pas oser parler de leurs perturbations de sommeil.

Ces perceptions stigmatisantes varient en fonction du type de drogue. Palamar (2012) a trouvé moins de rejet lié à la stigmatisation chez les usagers de cannabis plutôt que d'ecstasy, d'opiacés, d'amphétamines et de cocaïne. Une étude de 2015 a mis en évidence de plus hauts niveaux de stigmatisation chez les usagers d'héroïne que de cannabis. Les femmes rapportaient plus d'aversion que les hommes pour les sujets héroïnomanes ou consommant du cannabis (315).

Les perceptions peuvent également varier selon le sexe. Une étude de Brown et son équipe en 2011 a retrouvé un niveau de stigmatisation plus élevé de la part d'étudiantes par rapport à leurs collègues masculins. Dans une autre étude, ce sont les hommes qui rapportaient être plus stigmatisants que les femmes concernant les alcoolodépendants (Keyes et al. 2010). Enfin, aucune différence de genre n'était retrouvée dans une étude de 2012 concernant la stigmatisation chez des usagers de 5 substances illicites (Palamar 2012) (315).

Une étude à travers un échantillon de population américaine a montré que les individus souffrant d'addictions étaient perçus par les autres comme responsables de leur état, moins blâmables et moins dignes de recevoir de l'aide comparativement à des individus souffrant

de pathologie mentale ou de handicap physique (Corrigan, Kuwabara, et O'Shaughnessy 2009).

❖ A retenir

La consommation de toxiques mène souvent à des plaintes de sommeil multiples, portant en particulier sur une difficulté à initier le sommeil, le maintenir et à avoir une durée de sommeil assez longue afin de ne pas être somnolent lors de la journée du lendemain. Bien évidemment, le risque de développer des troubles du sommeil est plus important lorsque les consommations sont multiples et concomitantes. La fréquence de consommation n'aurait pas de rôle dans la genèse de troubles du sommeil, alors que la quantité de toxique consommée en aurait un. Les femmes seraient également plus susceptibles de moins bien dormir suite à des consommations par rapport aux hommes, à cause par exemple d'une plus grande propension à développer un sentiment de culpabilité et de remords après leur consommation. Nous avons déterminé si ces plaintes subjectives d'altération du sommeil étaient corroborées et objectivées par la polysomnographie dans la littérature.

Nous allons maintenant présenter les résultats d'une enquête réalisée entre mai 2016 et juillet 2017 dans le but d'illustrer notre propos. Celle-ci concernait la présence de troubles du sommeil en fonction du *craving* rapportés par des patients hospitalisés à temps complet en addictologie.

C. Illustration par une enquête descriptive

Une enquête observationnelle, descriptive, a été menée entre mai 2016 et juillet 2017 dans deux services d'hospitalisation complète en addictologie : l'un au CHU de Clermont Ferrand (service Gravenoire), l'autre au centre hospitalier de la Croix Rousse (service A2). Les patients recrutés étaient hospitalisés à temps complet dans ces unités pour sevrage d'une ou plusieurs substances. L'objectif était de mettre en évidence et de quantifier, s'ils existaient, des troubles du sommeil à l'aide du PSQI (*Pittsburg Sleep Quality Index*). Le *craving* pour l'alcool, le tabac, la cocaïne et le cannabis étaient également évalués grâce

à des questionnaires adaptés. Aucun questionnaire validé en français et évaluant le *craving* aux opiacés n'a été trouvé dans la littérature. Les patients étaient volontaires pour participer à cette enquête.

Le PSQI est un auto-questionnaire qui évalue la qualité et la présence de troubles du sommeil durant le mois précédent. Dix-neuf items génèrent sept composantes, qui permettent ensuite de calculer un score global. Ces composantes sont :

- La qualité subjective de sommeil ;
- La latence de sommeil ;
- La durée de sommeil ;
- L'efficacité du sommeil ;
- Les perturbations du sommeil ;
- L'utilisation d'hypnotiques ;
- La mauvaise forme durant la journée.

La somme de ces sept composantes, chacune cotée sur trois, donnera un score sur 21. Un score global strictement supérieur à 5 indique la présence de troubles du sommeil. Le PSQI a une sensibilité de 89,6% et une spécificité de 86,5% (317).

Le *craving* à l'alcool était évalué à l'aide de l'auto-questionnaire OCDS (*Obsessive-Compulsive Drinking Scale*.) Il comporte quatorze items qui peuvent être divisés en deux parties : l'une évaluant les caractéristiques « obsessionnelles » du *craving* (six items), l'autre évaluant les caractéristiques « compulsives » (huit items). Chaque partie est cotée sur 20, donnant un score global de l'OCDS sur 40. L'OCDS évalue le *craving* sur la semaine passée (318).

Le *craving* au tabac était mesuré à l'aide de la version française du TCQ-SF (*Tobacco Craving Questionnaire Short Form*). Il comporte douze items, et évalue les composantes émotionnelles, d'attente, de compulsion et d'anticipation du *craving* au tabac. Chaque item est noté de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (entièrement d'accord). Le TCQ-SF évalue le *craving* sur la semaine précédant le questionnaire (319).

Le *craving* à la cocaïne était évalué grâce à la version française du CCQ-Brief (*Cocaine Craving Questionnaire-Brief*) qui comporte dix items, chaque item étant coté de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (entièrement d'accord). Le CCQ-Brief note le *craving* au cours de la semaine écoulée (320).

Le *craving* au cannabis était évalué à l'aide de la version française du MCQ-SF (*Marijuana Craving Questionnaire-Short Form*). Il comporte douze items cotés de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (entièrement d'accord). Le *craving* au cannabis est évalué sur la semaine précédant le questionnaire (321).

Cinquante-deux patients ont été inclus, vingt-quatre patients hospitalisés dans le service Gravenoire et vingt-huit patients dans le service A2. 44 (84,6%) étaient des hommes et 8 (15,4%) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de quarante-trois ans au moment du questionnaire. Chaque patient remplissait le questionnaire PSQI, puis étaient distribués de manière individuelle les questionnaires de craving aux substances prises par les patients. Parmi les cinquante-deux patients hospitalisés, 86,5% (n=45) étaient dépendants à l'alcool, 44,2% (n=23) au tabac, 17,3% (n=9) à la cocaïne et 7,7% (n=4) au cannabis.

La moyenne obtenue du PSQI était de 11/21, avec des scores compris entre 3 et 19. Le score médian était également de 11/21. La qualité subjective du sommeil était évaluée en moyenne à 1,96/3, la latence à 1,73/3, la durée du sommeil à 1,42/3, l'efficacité à 0,96/3, les troubles du sommeil à 1,71/3, l'utilisation d'un hypnotique à 1,67/3 et une mauvaise forme durant la journée à 1,55/3. Sur 52 patients, 84,6% des patients (n=44) avaient une altération de leur qualité de sommeil (PSQI > 5).

Le tableau 1 établit le caractère pathologique ou non du PSQI en fonction de la (ou des) substance(s) prises. On remarque que les consommateurs de trois substances ou plus ont tous leur sommeil altéré. Les individus consommateurs de cocaïne ont également tous des perturbations du sommeil.

Les scores à l'OCDS révélaient un *craving* moyen à 18,88/40, avec des scores compris entre 0 et 40. La médiane était à 19/40. Les pensées obsédantes étaient en moyenne cotées à 7,86/20 (médiane à 8) et les envies compulsives en moyenne à 12,22/20 (médiane à 12). Le *craving* au tabac moyen était de 3,4/7, celui à la cocaïne de 3,2/7 et celui au cannabis de 3,2/7.

Les scores de *craving* en fonction du PSQI sont répertoriés dans le tableau 2.

Parmi les personnes ayant une qualité de sommeil altérée, 84 % (n=37) étaient dépendantes à l'alcool. Parmi les 45 personnes dépendantes à l'alcool, 82% (n=37) présentaient une altération de la qualité du sommeil. Le craving moyen des individus alcoolodépendants souffrant de troubles du sommeil était de 19,7/40 (médiane à 20/40), tandis que le craving des individus alcoolodépendants sans trouble du sommeil (PSQI inférieur ou égal à 5) était de 15,1/40 (médiane à 12,5/20). La moyenne des pensées obsédantes était de 8,2/20 pour les alcoolodépendants souffrant de troubles du sommeil (médiane à 8/20), versus 6,2/20 (médiane à 4,5/20) pour ceux avec un PSQI inférieur ou égal à 5. La moyenne des envies compulsives des alcoolodépendants souffrant de troubles du sommeil était de 11,4/20, versus 8,8/20 pour ceux n'ayant pas de trouble du sommeil. On remarque donc que le craving moyen d'alcool, ainsi que les pensées obsédantes et les envies compulsives d'alcool, sont plus élevés chez les individus ayant des troubles du sommeil (PSQI > 5) que ceux n'en ayant pas.

Les résultats sont plus mitigés en ce qui concerne les individus dépendants au tabac, à la cocaïne et au cannabis. Le craving des personnes tabagiques souffrant de troubles du sommeil était plus élevé que ceux n'en ayant pas, mais la différence restait très faible. Concernant la cocaïne et le cannabis, aucune comparaison n'était possible puisque tous les individus présentaient un sommeil altéré.

	Alcool seul	Cocaïne seule	Alcool + Tabac	Tabac + Cannabis	Cocaïne + Cannabis	Alcool + Tabac + Cocaïne	Alcool + Tabac + Cannabis	Alcool + Tabac + Cannabis + Cocaïne
PSQI ≤ 5	6	0	13	0	0	0	0	0
PSQI > 5	20	2	2	1	3	2	1	1

Tableau 1 : Substance(s) consommée(s) et caractère pathologique ou non du PSQI

	OCDS <i>Moyenne/40</i> <i>(Médiane)</i>	Pensées obsédantes d'alcool <i>Moyenne/20</i> <i>(Médiane)</i>	Envies compulsives d'alcool <i>Moyenne/20</i> <i>(Médiane)</i>	TCQ <i>Moyenne/7</i> <i>(Médiane)</i>	CCQ <i>Moyenne/7</i> <i>(Médiane)</i>	MCQ <i>Moyenne/7</i> <i>(Médiane)</i>
PSQI ≤ 5	15,1 (12,5)	6,2 (4,5)	8,8 (9)	3,3 (3,3)	/	/
PSQI > 5	19,7 (20)	8,2 (8)	11,4 (12)	3,4 (3,65)	3,5 (3,5)	3,2 (3,1)

Tableau 2 : Scores de craving et PSQI

Beaucoup d'études concernant le retentissement des troubles du sommeil sur la rechute, ou le retentissement de la prise de substance sur la qualité de sommeil ont été conduites. Mais peu d'études se sont intéressées au lien entre *craving* et troubles du sommeil.

Une étude française menée à Bordeaux rapporte les liens bidirectionnels unissant *craving* et sommeil. Dans cette étude, une insomnie (difficultés à s'endormir et/ou éveils nocturnes et/ou réveil précoce) entraînait un *craving* de plus forte intensité le jour suivant. De la même manière, un *craving* important la journée entraînait des troubles du sommeil la nuit suivante (28,322). Les résultats de notre enquête abondent dans ce sens, mais ils manquent évidemment de puissance.

PARTIE IV :

Recommandations et conduite à tenir devant une
plainte de sommeil chez un patient dépendant

IV. Recommandations et conduite à tenir devant une plainte de sommeil chez un patient dépendant

Nous proposons ici un programme de repérage et de prise en charge des troubles du sommeil chez les personnes présentant un trouble lié à l'usage de substances. Ce programme se nomme **REM 3S** : Repérer, Eduquer, Motiver, et **3S** : Synchroniser, Stabiliser et Suivre.

A. Repérer

En psychiatrie, les troubles du sommeil et l'asthénie qui en découle sont très fréquemment associés à la pathologie, et sont même parfois des critères diagnostiques (par exemple, celui de l'épisode dépressif majeur). Ils sont donc, normalement, systématiquement recherchés lors de tout premier entretien psychiatrique.

En addictologie, les troubles du sommeil ne font pas partie du cortège de critères pour établir un trouble lié à l'usage de substances. Il n'est alors pas systématique d'évoquer les troubles du sommeil potentiels d'un individu tabagique ou souffrant d'une addiction à la cocaïne. Pourtant, comme démontré plus tôt, les troubles du sommeil peuvent être à l'origine de la consommation de substance, ou bien en être une conséquence, ou encore être à la fois la cause et la conséquence. Comme démontré ci-dessus, l'évaluation et la prise en charge des troubles du sommeil chez les personnes dépendantes peuvent s'avérer être des facteurs déterminants.

1. Devant quels symptômes ?

La simple évocation de l'existence de troubles du sommeil chez un individu dépendant peut amener plusieurs réponses comme la présence d'une insomnie : celle-ci peut être d'endormissement ou de maintien de sommeil. Elle peut également correspondre à des réveils nocturnes prolongés, ou à un réveil matinal trop précoce. Les troubles du sommeil peuvent également s'exprimer au travers de leurs conséquences : somnolence diurne excessive, à des moments ou endroits inappropriés, sensation de fatigue, irritabilité ...

2. Comment?

a. Le PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Comme évoqué précédemment, le PSQI est un questionnaire évaluant la qualité du sommeil et la présence de troubles du sommeil sur le mois écoulé précédant le questionnaire. Buysse et son équipe ont déterminé 19 items générant un score pour sept composantes du sommeil(317) :

- La qualité subjective du sommeil ;
- La latence d'endormissement ;
- La durée de sommeil ;
- L'efficacité du sommeil ;
- Les perturbations du sommeil ;
- Les répercussions diurnes.

Chaque composante est notée sur 3, la somme des 7 composantes menant à un score maximal de 21. La qualité de sommeil est qualifiée de mauvaise lorsque le score au PSQI est supérieur à 5/21.

Ce questionnaire peut aussi bien être utilisé lors de la pratique clinique que dans le domaine de la recherche. Il peut également représenter un élément de suivi de la qualité de sommeil des patients vus en consultation, ou hospitalisés.

Un exemplaire de ce questionnaire est disponible dans les annexes.

b. L'ESS (Epworth Sleepiness Scale)

L'ESS est une échelle d'évaluation de somnolence diurne. Elle a été développée par Murray en 1990 et publiée l'année suivante. Son nom dérive de l'hôpital d'Epworth en Australie, où a travaillé Murray. C'est un court questionnaire, facile à faire passer, mesurant de manière subjective la somnolence des individus dans huit situations ordinaires (comme regarder la télévision, être passager d'un véhicule ou bien être assis et parler à quelqu'un). La somnolence est à différencier de la sensation de fatigue qui peut parfois obliger à se reposer. La somnolence correspond à la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on n'est pas stimulé. La personne évalue d'un score allant de 0 à 3 sa propension à s'endormir ou à somnoler en fonction de la situation présentée, 0 correspondant à aucune chance de s'endormir (c'est exclu), 1 à une faible chance (ce n'est pas impossible), 2 à une chance moyenne (c'est probable) et 3 à une forte chance

(c'est systématique). Le score maximal atteignable à l'ESS est de 24. Un score normal est compris entre 0 et 10. Au-delà, la somnolence diurne est anormale et requiert une évaluation médicale plus poussée, comme la recherche de pathologie associée au sommeil, et notamment un syndrome d'apnées du sommeil (323).

L'ESS peut être utilisée dans le suivi des patients, afin de noter une amélioration ou une détérioration des symptômes de somnolence diurne.

Un exemplaire de l'ESS est disponible dans les annexes.

c. L'agenda de sommeil

L'agenda de sommeil permet une mesure subjective du sommeil, tout du moins la quantité subjective de sommeil, la ponctuation d'éveils au cours de la nuit, les périodes de sommeil diurne. Idéalement, le patient aura tenu un agenda de sommeil pendant au moins 15 jours afin de préciser quelles difficultés de sommeil sont rencontrées, et avant d'entamer une « rééducation du sommeil ».

Un exemplaire d'agenda du sommeil est disponible en annexe.

3. Quand ?

Les deux questionnaires sont facilement réalisables en consultation et n'engagent que quelques minutes du praticien. Le PSQI est un auto-questionnaire, il peut être distribué en salle d'attente, ou être fait au domicile du patient. L'agenda du sommeil est à remplir quotidiennement au domicile du patient.

B. Eduquer

1. L'éducation thérapeutique

Selon l'OMS (324), l'éducation thérapeutique du patient a pour but d'aider celui-ci à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique. Elle vise à aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement, de collaborer ensemble et leur permettre d'assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge. Le but ultime étant de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

L'éducation thérapeutique a pour finalités l'acquisition et le maintien par les patients de compétences d'autosoins, ainsi que la mobilisation ou l'acquisition de compétences

d'adaptation.

L'éducation thérapeutique s'adresse à toute personne ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de la maladie. Elle peut également s'adresser aux proches du patient (325).

Elle peut être réalisée par le professionnel de santé lui-même, ou par une équipe formée à l'éducation thérapeutique. On distingue différentes étapes :

- 1) Elaborer un diagnostic éducatif : connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité. Appréhender les différents aspects de sa vie et de sa personnalité, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet. Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.
- 2) Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique avec des priorités d'apprentissage : formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- 3) Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique individuelle ou collective en alternance : sélectionner les contenus des séances et réaliser celles-ci.
- 4) Réaliser une évaluation des compétences acquises : faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.

Une éducation thérapeutique de qualité doit être centrée sur le patient, être scientifiquement fondée, faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge, concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux et être un processus permanent, adapté au mode de vie du patient. Elle doit s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (325).

L'éducation thérapeutique peut se faire par groupe de 3 personnes minimum, 8 à 10 personnes au maximum, et chaque séance dure environ 45 minutes. L'intérêt de séances groupales est de rassembler des patients ayant des objectifs similaires, dans un endroit propice au partage d'expériences et à la transmission des savoirs d'expérience. Les patients peuvent échanger sur leurs préoccupations quotidiennes, leurs résolutions, faire part aux autres patients de l'efficacité d'une technique, d'une bonne hygiène de sommeil...

L'éducation thérapeutique peut également avoir lieu lors de séances individuelles, durant de 30 à 45 minutes. Ce modèle individuel de séance est adapté aux patients ayant des difficultés à se trouver en groupe, et peuvent permettre une meilleure adaptation à la réalité de vie du patient, en approfondissant de manière personnalisée son environnement et les facteurs personnels pouvant être liés aux troubles du sommeil (326).

A partir de ces définitions, il semble évident que l'application de l'ETP dans le cadre de la prise en charge des troubles du sommeil chez le patient dépendant est un élément fondamental. On rappelle que dans le traitement de l'insomnie chronique (dans la population générale) la thérapie cognitive et comportementale est l'indication de choix. Or les modules d'éducation du patient, notamment à l'hygiène du rythme Veille/Sommeil sont les prémisses indispensables à ce type de prise en charge.

2. L'hygiène du sommeil et les traitements comportementaux et cognitifs

Il est important de privilégier les méthodes non médicamenteuses dans le traitement des troubles du sommeil chez les individus dépendants. La raison en est évidente : leur éviter de devoir faire face à une nouvelle addiction.

Les personnes dépendantes peuvent parfois faire preuve de moins de compliance que d'autres patients. Il est cependant très important d'insister sur le fait de mettre en place ces mesures. Les énoncer est une chose, les instaurer en est une autre.

Les comportementalistes définissent l'insomnie comme un désordre caractérisé par une tension somatisée et des associations ou comportements appris, incompatibles avec le sommeil, qui engendrent une plainte d'insomnie accompagnée d'une détérioration du fonctionnement durant l'éveil. Cette définition laisse entrevoir les modèles théoriques qui ont été proposés pour expliquer l'insomnie psychophysiologique (327) :

1. L'excitation somatique : les personnes insomniaques ont un niveau d'excitation physiologique et une tension musculaire trop élevés au moment du coucher, ce qui est incompatible avec le sommeil ;
2. L'excitation émotionnelle : les individus insomniaques ont un niveau d'excitation émotionnelle élevée due à une tension émotionnelle qui caractérise leur style de personnalité ;

3. L'anxiété liée à la performance et une faible estime de soi : les insomniaques développent de l'anxiété vis-à-vis de leur difficulté à s'endormir. Plus ils s'efforcent de dormir, plus ils sont anxieux et tendus et ne peuvent s'endormir. S'instaure alors un cercle vicieux d'anxiété de performance ;
4. Le contrôle du stimulus : la difficulté à s'endormir de l'insulaire est le résultat d'un conditionnement opérant. Le lit, la chambre et même l'idée de dormir sont devenus associés à des comportements incompatibles avec le sommeil, qui provoquent l'excitation plutôt que la détente. Ces comportements correspondent par exemple au fait de regarder la télé, manger, ou encore, le plus néfaste, la rumination de problèmes au lit ;
5. L'excitation cognitive : les insomniaques auraient au lit des pensées difficiles à contrôler et incompatibles avec le sommeil.

a. L'hygiène de sommeil

Voici tout d'abord quelques règles d'hygiène de sommeil universellement reconnues dans le domaine hypnologique tirées du manuel de Michel Billiard « Le sommeil normal et sa pathologie » :

1. **Durée du temps passé au lit** : il est recommandé de restreindre le temps passé au lit au sommeil et à l'activité sexuelle. L'objectif est de dissocier toute activité non compatible avec le sommeil, comme regarder la télévision, lire ou manger au lit.
2. **Horaire du coucher et du lever** : il est important de maintenir des heures de coucher et de lever constantes tout au long de la semaine, et une attention plus particulière doit être apportée à la fin de semaine lors desquelles des dérèglements du rythme veille/sommeil peuvent se développer (alternance nuit de privation de sommeil-nuit de récupération, grasse matinée du dimanche). Il peut être difficile de s'imposer des horaires stricts de coucher et de lever. L'horaire constant du lever est à privilégier plutôt que celui du coucher. Il semblerait qu'une heure constante de lever ait un effet synchronisateur sur le cycle éveil-sommeil.
3. **Exercice** : l'exercice physique journalier est recommandé. Il faut cependant éviter d'en faire en fin de journée, après 20 heures, l'augmentation de la température

corporelle ayant un impact sur l'excitation tant physiologique que mentale, toutes deux incompatibles avec le sommeil. Un paragraphe ultérieur reprend les bénéfices de l'exercice physique sur le sommeil et l'addiction.

4. **Contrôle de l'environnement** : les nuisances sonores sont à éviter, tout comme une température trop élevée ou trop basse de la chambre à coucher, ou la présence de lumière induite par des appareils électroniques (télévision, ordinateur, téléphone portable). Au besoin, l'humidité de la pièce doit être contrôlée.
5. **Nourriture** : les repas copieux sont à éviter. Un horaire régulier de repas est recommandé, à distance raisonnable de l'heure du coucher (minimum 2 heures avant).
6. **Les produits** : l'alcool est à éviter, surtout en soirée, ainsi que la caféine et autres stimulants majorant l'éveil.
7. **Rumination au lit** : la rumination des problèmes et tenter de les résoudre au lit est à éviter. Cette condition est susceptible de provoquer de l'anxiété et de retarder l'endormissement, provoquant un cycle d'exacerbation dont la conséquence sera la privation de sommeil.

b. L'hygiène de la veille

On peut également tirer de la neurobiologie des règles d'hygiène d'éveil. La pression de sommeil doit être suffisante en fin de journée pour déclencher l'endormissement. Or, la pression de sommeil peut être diminuée dans la journée par des siestes trop longues ou une station allongée trop durable. Nous avons évoqué précédemment le rôle de l'orexine dans le maintien de la pression de sommeil : l'activité musculaire entraînant la production d'orexine, qui est une hormone éveillante, permet à l'individu de rester éveillé la journée et ainsi de maintenir une pression de sommeil suffisante pour l'endormissement. L'activité physique, ou tout du moins l'absence de station allongée stricte au cours de la journée, est donc à recommander chez les personnes abstinentes ayant des troubles du sommeil. Le but est ici de sensibiliser notamment les personnes hospitalisées pour un sevrage. Celles-ci ont souvent tendance à rester dans leur chambre, allongées sur leur lit, à faire siestes longues ou simplement à se « reposer ». Leur pression de sommeil n'augmentera pas et sera insuffisante pour déclencher l'endormissement le soir venu. Il est donc très

important pour ces patients de veiller à pratiquer une activité physique quotidienne, dont l'intensité ne doit pas forcément être très importante, mais suffisante pour entraîner une tonicité musculaire active.

L'exercice physique est une option de traitement prometteuse pour les abuseurs et dépendants de psychostimulants. Des essais contrôlés randomisés ont montré les bénéfices de l'exercice physique dans le sevrage du tabac, et ouvrent la question à l'élargissement des bénéfices du sport au sevrage d'autres psychostimulants (328–331). D'autres études ont rapporté un bénéfice en termes d'accroissement des jours d'abstinence et de réduction de l'usage de substance (pas seulement psychostimulante) associés avec la pratique d'un sport (332–334). Il a été démontré que l'exercice réduisait les symptômes dépressifs et l'anxiété durant un sevrage d'alcool (335–337), et lors de sevrages tabagiques (338–340). Le sport est aussi associé à une amélioration de la qualité de vie (341) et du sommeil (342). De plus, la prise de poids concomitante au sevrage d'une substance peut accroître le risque de rechute (343–345), et l'exercice régulier permet d'éviter ou tout du moins de réduire cette prise de poids. A titre personnel, j'ai d'ailleurs déjà été confrontée en consultation une patiente ayant recommencé le tabac dans le but de perdre les kilos pris lors de son sevrage. D'un point de vue neurobiologique, l'exercice physique a pour conséquences des modifications dans la synthèse et le métabolisme des neurotransmetteurs centraux : dopamine, noradrénaline et sérotonine, tous impliqués dans le phénomène addictif et dans les systèmes d'éveil et de sommeil. L'exercice permet également une diminution de la réactivité au stress (346) et une diminution de l'usage de substances initialement prises pour gérer ce stress (347). Il a été aussi suggéré que l'exercice physique pouvait être une distraction face au craving (348,349), ou encore un changement positif de style de vie où l'abus de substance n'a pas sa place (350).

L'alimentation et nos habitudes alimentaires semblent également jouer un rôle dans l'architecture et la qualité du sommeil. Tout d'abord, une étude épidémiologique japonaise de 2014 (351) a mis en évidence une tendance à la détérioration de la qualité du sommeil lors de mauvaises habitudes alimentaires, comme sauter le petit déjeuner ou manger à horaires irréguliers. La consommation, minimum une fois par mois, de boissons énergétiques et/ou sucrées a également été associée à une mauvaise qualité de sommeil, ainsi que la consommation en grande quantité de confiseries et de nouilles japonaises. En revanche, des repas riches en poisson et légumes étaient associés à une bonne qualité

subjective de sommeil (351). D'un point de vue expérimental, les études sont peu nombreuses et certains résultats se rejoignent. Ainsi, Phillips et son équipe ont démontré qu'un sujet ayant un régime pauvre en graisses et riche en glucides produit moins de sommeil lent profond qu'un sujet avec un régime pauvre en glucide et riche en graisses (352). Une étude a démontré qu'un dîner riche en glucides diminuait la proportion de sommeil lent profond (353). Une autre étude a mis en évidence la diminution de sommeil lent (léger et profond) et l'augmentation de sommeil paradoxal après un snack riche en glucides 45 minutes avant le coucher (354). Les mécanismes de ces changements de proportion de stades sont encore obscurs. Un régime alimentaire pauvre en glucides retarde l'apparition du sommeil paradoxal (355). Plus un repas est riche en graisses saturées et pauvres en fibres, moins la proportion de sommeil lent profond la nuit suivante sera importante, plus les réveils nocturnes seront fréquents et moins la qualité de sommeil sera bonne selon une étude de 2011 (356). Un dîner riche en graisses est corrélé à une augmentation de proportion de stade 2, une majoration de la latence d'apparition de sommeil paradoxal et de réveils nocturnes (357). Pour résumer, les résultats des études (peu nombreuses) s'étant intéressées à l'impact de l'alimentation sur le sommeil sont partagés, mais certaines tendances se dessinent :

- Un apport de glucides important avant le coucher influence l'architecture de la nuit de sommeil suivante (majorerait la proportion de sommeil paradoxal et diminuerait celle du sommeil lent profond) (358);
- Un repas pauvre en glucides diminuerait la proportion de sommeil paradoxal et augmenterait celle de sommeil lent profond (352,359).

La consommation de viande avant le coucher peut détériorer la qualité du sommeil, mais on ne sait pas si celle de poisson est bénéfique à la qualité du sommeil (358). Concernant les fruits, la consommation de 2 kiwis une heure avant le coucher pendant 4 semaines a significativement amélioré le temps de sommeil total et l'efficacité du sommeil chez des adultes avec des troubles du sommeil dans une étude de 2011 (360). Les kiwis sont source de vitamines C et E (360), qui protègent des dommages des radicaux libres, et source de folates également. Des études antérieures rapportaient une association entre des troubles du sommeil et un stress oxydatif (361), et une insuffisance en folates a été mise en lien avec une insomnie et un syndrome des jambes sans repos dans une étude de 1998 (362). Une semaine de supplémentation en jus de cerises aigres a induit une augmentation

de la concentration urinaire en mélatonine, était associée à une majoration du temps de sommeil total et à une meilleure efficacité du sommeil, comparativement à un jus placebo dans une étude de 2012 (363).

De manière générale, nous pouvons donc émettre sérieusement l'hypothèse que la fréquence et la qualité des repas influence celle du sommeil. De façon sûre, il est évident de conseiller aux patients une hygiène alimentaire correcte avec 3 repas par jour, à des heures régulières. Le dîner doit avoir lieu à distance du coucher (2 heures avant). Les fruits et légumes sont à privilégier, les sucres ainsi que les graisses et viandes seraient à éviter avant le coucher.

c. Les méthodes de relaxation

L'application de ces méthodes dans les troubles du sommeil repose sur le postulat que l'insomniaque est trop tendu lors du coucher et que cela est incompatible avec le sommeil. Le sevrage d'une substance étant une période génératrice d'anxiété, de tension musculaire plus importante, la relaxation peut y trouver largement sa place.

En termes d'apprentissages, l'objectif est d'amener le sujet à associer le moment du coucher à un moment de détente.

Une méthode largement utilisée est la *relaxation progressive* développée par Jacobson (364). Elle consiste en des contractions et détentes successives des principaux groupes musculaires afin d'amener l'insomniaque à pouvoir déceler les signes de tension par sa connaissance des signes de détente et du contraste qui oppose ces deux états. On prescrit des exercices deux fois par jour pendant six à huit semaines. Le sujet augmentera sa sensibilité aux signes de tension et, une fois la technique maîtrisée, il pourra l'appliquer au moment du coucher et/ou lors de réveils prolongés (327).

Une autre méthode de relaxation est celle de Schultz (365) et est appelée le *training autogène*. Son application repose sur le même postulat que celui de la relaxation progressive, mais la détente physique est ici atteinte par des exercices mentaux. Le mécanisme d'induction est ici l'imagerie mentale. Les contractions et détentes musculaires sont remplacées par des images, par exemple de chaleur ou de lourdeur, attribuées à différentes parties du corps. Cette détente psychique se généraliserait au niveau physique (327).

La thérapie pleine conscience (*mindfulness therapy*) est une autre forme de relaxation

qui a été évaluée efficace dans la prise en charge de l'insomnie (366).

D'autres méthodes de relaxation existent, comme la méditation et la sophrologie. La relaxation est induite par des exercices d'imagerie, sous le contrôle du sujet dans la méditation, ou sous le contrôle du thérapeute dans la sophrologie.

Ces techniques n'ont pas l'intention d'induire le sommeil directement, mais d'induire un état propice à son apparition. Elles peuvent nécessiter un « entraînement » et l'intervention d'un professionnel au début de leur mise en place. Il est recommandé de pratiquer la méthode choisie quotidiennement pendant 2 à 4 semaines minimum (367) et le plus souvent de manière définitive. Il est important d'informer les patients que les effets ne seront pas immédiats mais auront des bénéfices sur le long terme, et pourront limiter dans le temps les troubles du sommeil observés dans l'abstinence de produit.

d. La désensibilisation systématique

La relaxation est aussi à la base de la méthode de désensibilisation systématique. Le postulat de base est que la situation du coucher est devenue un stimulus aversif pour l'individu, et cela provoque chez lui une tension incompatible avec l'endormissement (368). L'objectif est donc d'amener le patient à l'association « coucher = détente ». Cette méthode, appliquée dans le domaine des phobies, est utilisée ici en considérant la situation du coucher comme l'objet phobique. Une fois la relaxation bien maîtrisée, on invite le sujet à imaginer la situation du coucher, et lorsqu'elle est bien visualisée, on incite le patient à l'associer à la détente plutôt qu'à la tension (327).

e. Le contrôle du stimulus

L'approche comportementale la plus utilisée, outre les techniques de relaxation, est le contrôle du stimulus. Mise au point par Bootzin (369), elle repose sur le postulat que l'insomnie découle de la présence de stimuli reliés à des activités incompatibles avec le sommeil. L'insomniaque aurait donc un contrôle inadéquat des conditions pouvant faciliter le sommeil. Par exemple, il peut s'entourer de stimulations comme la télévision, la radio, le téléphone portable, l'ordinateur ou la lecture au moment du coucher, et cela engendre une excitation psychomotrice retardant ou empêchant l'endormissement. A savoir également que la lumière bleue dégagée par les écrans inhibe la production de mélatonine, hormone sécrétée par la glande pinéale en soirée et favorisant l'endormissement (370).

L'objectif est donc d'éliminer ces comportements incompatibles avec le sommeil, de réassocier les stimuli temporels (heure du coucher) et environnementaux (lit et chambre) pour un endormissement rapide, afin de rétablir un rythme circadien veille-sommeil régulier (367). Pour cela, le conditionnement opérant va engendrer un réaménagement des contingences de l'environnement de l'individu. Dans un premier temps, on fera une analyse détaillée des comportements typiques de l'insomniaque au cours de la journée, et plus spécifiquement au moment du coucher. On identifiera les comportements à éliminer et on établira un programme de mesures correctrices (éteindre le téléphone portable, ne plus avoir de télévision dans la chambre à coucher par exemple). Voici les consignes typiquement transmises au sujet (367,371) :

1. Couchez-vous seulement lorsque vous êtes somnolent(e) et prêt(e) à dormir.
2. N'utilisez pas votre lit autrement que pour dormir : ne regardez pas la télévision, n'écoutez pas la radio, ne mangez pas ou ne vous tracassez pas dans votre lit. L'activité sexuelle est la seule exception à la règle.
3. Si vous êtes incapable de vous endormir après 20 minutes, levez-vous, allez dans une autre pièce et faites une activité calme (lecture...). Retournez vous coucher seulement quand le sommeil revient.
4. Si vous ne pouvez toujours pas dormir, répétez l'étape trois fois. Faites cela aussi souvent qu'il vous est nécessaire.
5. Réglez votre réveil et levez-vous à la même heure tous les matins, peu importe la durée de sommeil de la nuit précédente.
6. Ne faites pas de sieste pendant la journée.

Un des avantages de cette méthode est qu'elle peut être appliquée en groupes. L'approche groupale facilite les échanges entre insomniaques (327). Le contrôle du stimulus a été pensé pour recréer une association positive entre les rituels d'endormissement et la chambre à coucher (367).

f. La restructuration cognitive

Cette méthode repose sur le postulat qu'une situation (l'insomnie) peut déclencher des pensées et émotions négatives (peur, anxiété) incompatibles avec le sommeil. Par exemple, une personne incapable de s'endormir et s'inquiétant des conséquences du manque de sommeil sur ses performances du lendemain s'engage dans un cercle vicieux de détresse émotionnelle, d'hyperveil, et de majoration de troubles du sommeil. De même, lors d'un réveil nocturne, l'individu insomniaque peut être amené à regarder l'heure et à compter les heures restantes de la nuit, ou tenter de repousser des ruminations, qui peuvent alors prolonger le réveil nocturne (372).

La thérapie cognitive a été mise en place pour court-circuiter ce cercle vicieux à travers une intervention cognitive et un travail comportemental au domicile. Les cibles thérapeutiques de restructuration cognitive incluent les attentes irréalistes (« J'ai besoin de mes 8 heures de sommeil toutes les nuits. »), les attributions causales erronées (« Mon insomnie est entièrement due à un déséquilibre biologique. »), et l'amplification des conséquences de l'insomnie (« Après une mauvaise nuit, je suis incapable de remplir mes fonctions le lendemain. »). Plusieurs messages peuvent être délivrés au patient :

- Garder des attentes réalistes en ce qui concerne le besoin de sommeil et l'énergie quotidienne ;
- Ne pas accuser l'insomnie de tous les inconvénients/soucis de la journée (inquiétudes familiales, conflits avec des collègues...) car il peut exister d'autres explications à ces difficultés ;
- Ne jamais *essayer* de dormir, car cela peut exacerber les difficultés à s'endormir ;
- Ne pas donner trop d'importance au sommeil. Le sommeil est une priorité, mais ne doit pas devenir le point central de votre vie ;
- Ne pas dramatiser après une mauvaise nuit de sommeil. L'insomnie est très désagréable, mais n'est pas dangereuse pour la santé (hormis sur le long terme) ;
- Développez une tolérance aux effets de l'insomnie. Si vous êtes prédisposé à l'insomnie, vous resterez sans doute vulnérable aux troubles du sommeil même après un traitement, et vous devriez développer des stratégies pour faire avec ces nuits ponctuelles de mauvais sommeil.

Il semble évident que ce type de méthode a une application préférentielle chez les patients dépendants chez lesquels les systèmes d'attribution sont déficients.

g. L'intention paradoxale

Cette méthode développée par Frankl (373) a été mise en application avec un certain succès chez les personnes insomniaques. Elle fait partie des méthodes cognitives les plus reconnues. Elle repose sur le postulat que chez certaines personnes ayant des difficultés d'endormissement, les efforts de volonté pour s'endormir sont incompatibles avec le sommeil et provoquent l'appréhension quant aux conséquences d'une mauvaise nuit. Cette méthode est donc plus particulièrement destinée aux personnes pour lesquelles le sommeil est associé à un cercle vicieux d'exacerbation de l'anxiété liée au fait de ne pas dormir et de ne pas être en forme le lendemain. L'objectif est alors de désamorcer la crainte de ne pas pouvoir dormir et d'éliminer l'anxiété de performance de sommeil. L'intention paradoxale suggère donc à la personne de tenter, lorsqu'elle se met au lit, de ne pas dormir. Il faudra faire bien attention à mettre plutôt l'accent sur le retard d'endormissement plutôt que sur la tension qui l'accompagne, car l'augmentation de cette tension n'a pas l'effet thérapeutique recherché et peut même aggraver le symptôme. Cette méthode repose également en partie sur l'humour inhérent au paradoxe, susceptible de dédramatiser la situation et de diminuer l'anxiété (374).

h. La restriction du temps passé au lit

Cette approche est également teintée de paradoxe dans l'approche des troubles du sommeil. Restreindre le sommeil des patients alors que l'objectif est de le restaurer ? Les personnes insomniaques ont naturellement tendance à augmenter leur temps passé au lit simplement pour se reposer ou pour avoir plus d'opportunités de s'endormir. Sur le long terme, ce comportement fragmente le sommeil et induit une mauvaise qualité (367). La restriction du sommeil est basée sur l'exagération du symptôme du manque de sommeil. Mise au point dans les années 1980, elle repose sur le postulat que l'insulaire passe trop de temps éveillé au lit, induisant une mauvaise efficacité de son sommeil (qui correspond au temps de sommeil total/temps passé au lit). En restreignant le temps passé au lit, et donc la quantité de sommeil, on améliore significativement l'efficacité du sommeil. Une fois celle-ci restaurée, le temps passé au lit

pourra être progressivement augmenté. Cette méthode consiste à déterminer une durée de temps au lit à prescrire, en fonction des informations provenant de l'agenda de sommeil que le patient aura préalablement rempli. Ce temps ne peut être inférieur à 5 heures de sommeil par nuit. Le lever doit correspondre à l'heure à laquelle se réveille habituellement la personne. Il n'est pas permis à la personne de faire de sieste la journée, ni de s'étendre. La position allongée doit être strictement réservée au temps passé au lit. Lorsque le sujet évaluera l'efficacité de son sommeil à plus de 90% selon l'équation temps passé à dormir au lit/temps passé au lit, on augmentera de 15 minutes le temps passé au lit. Au contraire, on le réduira de 15 minutes si l'efficacité est inférieure à 85%. Selon Glovinsky et Spielman (375), on doit s'attendre à ce que les patients aient à court terme, une somnolence diurne secondaire à un déficit de sommeil. En revanche, l'amélioration de la qualité du sommeil ressentie par le patient sera significative et prolongée. L'application de cette technique nécessite un suivi quotidien des activités du patient. On peut leur transmettre des conseils pour éviter de dormir en dehors de la période cible, ou pour le maintien de comportements non stressants. Une courte sieste peut être autorisée en milieu de journée dans les premiers jours de la restriction de sommeil, particulièrement chez les personnes âgées, afin d'améliorer la compliance (367).

Selon Glovinsky et Spielman (375), cette technique est plutôt destinée aux personnes rapportant être réveillées pendant une heure ou plus au cours de la nuit, ou souffrant d'une fragmentation marquée de leur nuit de sommeil par de multiples éveils. Elle n'est pas recommandée en général pour l'insomnie secondaire, comme par exemple celle liée à un sevrage en substance, ni pour les problèmes liés au travail (travail posté par exemple). Bien qu'il n'y ait pas d'étude ayant montré les « dangers » de cette méthode dans le cadre de sevrage. La restriction du temps de sommeil est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de parasomnie (comme le somnambulisme) et de bipolarité (367).

i. Une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) multifacettes

Une thérapie à plusieurs composantes est préférable à une approche unidimensionnelle. Dans une revue de littérature, 26 des 37 études cliniques conduites entre 1999 et 2004 évaluaient une approche à composantes multiples dans l'insomnie persistante (376). Cette approche comportait une technique comportementale (contrôle du stimulus, restriction de sommeil et parfois, relaxation), une technique cognitive (restructuration

cognitive), et un volet éducationnel (hygiène du sommeil). Cette approche multimodale est intéressante car elle travaille plusieurs facettes de l'insomnie (367).

j. Résultats

Plusieurs méta-analyses (377–380) et revues de littératures (376,381) ont résumé les résultats d'essais cliniques sur l'efficacité de ces thérapies sur l'insomnie. Les résultats montrent que ces traitements comportementaux et cognitifs sont à l'origine de l'amélioration de plusieurs paramètres de sommeil : la latence d'endormissement, le temps de réveil nocturne, le nombre d'éveils, le temps total de sommeil et la qualité subjective de sommeil. Les données indiquent qu'environ 70 à 80 % des patients insomniaques tirent des bénéfices du traitement. Ces tailles d'effet sont similaires à ceux obtenus pour les agonistes aux récepteurs benzodiazépiniques (379,382), avec un léger avantage pour la TCC sur les mesures de latence d'endormissement et de la qualité subjective de sommeil.

La thérapie cognitive et comportementale réduit le temps d'éveil total au cours de la nuit à 35 minutes versus 60 à 70 minutes de temps d'éveil basal. Le temps de sommeil total est augmenté d'environ 30 minutes, de 6 heures à 6 heures 30 après traitement, et le temps de sommeil gagné continue de croître après la fin du traitement. Aucune étude n'a de donnée concernant le réveil matinal précoce (376,383,384).

Généralement, l'impact polysomnographique des améliorations est moindre, mais ces changements ont tendance à suivre ceux reportés dans l'agenda de sommeil. Par exemple, dans une étude portant sur des patients souffrant d'insomnie de maintien (385), les agendas de sommeil remplis par les patients mesuraient le temps d'éveil après endormissement à 62 minutes et 73 minutes pour les données de PSG. En post-traitement, les valeurs étaient évaluées à 29 minutes sur les agendas de sommeil et 35 minutes à la PSG, donnant une amélioration respectivement de 54% et 51% pour ces deux méthodes d'évaluation. Dans une autre étude, l'efficacité du sommeil s'améliore de 8% sur la PSG, et de 12% sur les agendas de sommeil, après TCC (386). Ces résultats montrent que la TCC modifie la perception du sommeil de manière positive. Elle est à l'origine de changements objectivables à la PSG. À l'exception d'une modeste augmentation des stades de sommeil 3 et 4 après restriction de sommeil, peu de changements concernant les stades de sommeil ont été mis en évidence avec la TCC (367).

En plus de changements robustes des paramètres de sommeil, la TCC a également des effets bénéfiques secondaires sur les symptômes de sévérité de l'insomnie, la qualité de sommeil, la sensation de fatigue, la qualité de vie, les fausses croyances reliées au sommeil, et les symptômes psychologiques tels que l'anxiété et la dépression (367).

En ce qui concerne les comorbidités liées à l'insomnie, plusieurs études (31,383,387–390) suggèrent que les patients souffrant de pathologies médicales et psychiatriques associées à l'insomnie peuvent également tirer bénéfice des traitements spécifiques de l'insomnie, même si l'impact sera plus modeste sur ce type de population comparativement à une population souffrant d'insomnie primitive. Les études montrent que les troubles du sommeil sont plus sévères chez les patients ayant des comorbidités, mais que les changements sont comparables en termes de valeur absolue aux patients souffrant d'insomnie primaire (367).

A ce jour, peu d'études ont été réalisées sur l'efficacité des différents traitements non pharmacologiques dans la gestion des troubles du sommeil chez les personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage de substances. Néanmoins, la TCC a montré des bénéfices chez les individus abstinents de l'alcool dans deux études (30,31).

Les études comparant l'efficacité des différentes formes de thérapie entre elles ont montré que les techniques de contrôle du stimulus et de restriction de sommeil sont plus efficaces que la relaxation seule, qui elle est plus efficace que l'éducation aux règles d'hygiène de sommeil (376–378,381). La restriction de sommeil a tendance à donner de meilleurs résultats que le contrôle du stimulus en termes d'efficacité et de continuité de sommeil, mais diminue le temps de sommeil durant la phase d'initiation. Les méthodes de relaxation se focalisant sur les aspects cognitifs de l'hyperéveil (comme le contrôle des pensées intrusives) donnent de meilleurs résultats que celles ciblant les aspects somatiques de l'hyperéveil (comme la tension musculaire).

Une étude concernant les effets de la maîtrise de l'anxiété généralisée, utilisant la méthode de l'AMT (*Anxiety Management Training*), a montré que cette méthode entraînait une diminution de l'anxiété plus marquée que chez les personnes utilisant seulement la relaxation, et amélioraient leur sommeil : la latence d'endormissement était diminuée et la proportion de sommeil lent profond augmentée au cours de la nuit de sommeil. L'AMT est une méthode mise au point par Suinn dans les années 70 et combine relaxation et imagerie mentale (327).

Selon l'*American Psychological Association*, il y a actuellement cinq types d'interventions réunissant des preuves suffisantes d'efficacité dans le traitement de l'insomnie : la TCC, la restriction de sommeil, le contrôle du stimulus, la relaxation et l'intention paradoxale (376).

C. Motiver

L'entretien motivationnel (EM) trouve ici sa place afin d'aider les individus à engager le changement. Il correspond à un style d'intervention centré sur la personne pour répondre au problème commun de l'ambivalence à propos du changement (391). Il est notamment très utilisé dans le domaine de l'addictologie. L'entretien motivationnel s'appuie sur quatre processus (391):

- *L'engagement dans la relation* : établir un lien aidant et une relation de travail ;
- *La focalisation* : développer et maintenir une direction spécifique dans la conversation sur le changement ;
- *L'évocation* : faire émerger les propres motivations du patient pour le changement. Ce processus constitue le cœur de l'entretien motivationnel ;
- *La planification* : développer l'engagement vers le changement et formuler un plan d'action concret.

L'objectif est donc de mettre à jour, lorsqu'elle existe, l'ambivalence de l'individu face au changement, puis développer un plan de changement avec une dynamique de planification, en convenant d'objectifs à atteindre par exemple avec le patient. Au cours de cette période de changement, le renforcement de l'engagement de l'individu et le soutien au changement permettent de maintenir dans le temps les effets escomptés.

Les résultats de l'EM ont été beaucoup étudiés dans la littérature. Il a été montré que l'EM était une méthode efficace, à fois flexible et robuste, amenant à des changements dans de nombreux domaines (391). L'EM est maintenant pratiqué par de nombreux professionnels, y compris le personnel médical (392–394). Les effets de l'EM apparaissent durables dans le temps, et sont visibles jusqu'à 1 an post-traitement (395). Une méta-analyse de 2013 (396) incluant 48 études dans le domaine médical rapporte un effet significatif et positif de l'EM avec un Odds Ratio à 1,55, en comparaison à une prise en charge «standard», sans EM. Les effets de l'EM étaient corrélés à des résultats significatifs dans le domaine addictologique : l'EM permettait de diminuer la quantité

d'alcool consommée et les comportements dangereux pouvant résulter d'une consommation massive, augmentait l'abstinence au tabac, et diminuait la quantité de cannabis fumée (396). Aucune étude ne faisait état de l'effet de l'EM sur les mauvaises habitudes de sommeil, mais des études rapportaient les effets bénéfiques de l'EM sur certaines habitudes de vie des patients, comme leur capacité de propre surveillance concernant leur alimentation, leurs habitudes sédentaires : les individus bénéficiant de l'EM faisaient attention à ce qu'ils mangeaient, faisaient plus d'exercice et des exercices de plus forte intensité, et réduisaient leur temps passé devant la télévision (396). Autant d'améliorations en termes de comportements pouvant être également bénéfique à une bonne hygiène de sommeil. De plus, les patients bénéficiant d'une prise en charge d'EM étaient plus à même de se rendre aux rendez-vous avec le praticien, participer au traitement, et rapportaient une plus importante intention de changement (396). La conclusion de cette méta-analyse était que l'EM peut être délivré par de nombreux professionnels, nécessite un investissement minimum du praticien en termes de temps, investissement variable en fonction de l'objectif choisi, et est dans la majorité des cas profitable au patient. Les praticiens peuvent utiliser l'EM pour réduire de manière significative les comportements d'usage de substance, et augmenter l'efficacité personnelle des patients en matière d'hygiène de vie. L'EM améliore l'adhésion au traitement chez les personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage de substance à 3 mois post-traitement, mais pas à un an post-traitement (397,398). « Peu importe où vous travaillez, si vous consacrez ne serait-ce qu'un minimum de temps à construire une relation de confiance avec le patient et à évoquer le changement dans la discussion, alors vous pouvez espérer 10 à 15% d'amélioration dans des domaines comportementaux et médicaux très variés. » est le *take-home message* de cette revue.

En plus des résultats bénéfiques sur la consommation d'alcool et de cannabis comme cité ci-dessus, l'EM a également de meilleurs résultats versus contrôle (pas de thérapie) dans le trouble lié à l'usage de la cocaïne (significativement plus de stratégies comportementales (399) moins de jours d'utilisation (400)), dans le trouble lié à l'usage de MDMA (individus plus enclins au changement (401)) ainsi que dans l'addiction au tabac (plus d'abstinent avec l'EM qu'avec de brefs conseils ou avec les soins habituels, les sessions d'EM de moins de 20 minutes étant les plus efficaces (402)).

D. 3S : Synchroniser, stabiliser, suivre

1. Synchroniser

La resynchronisation d'un rythme irrégulier veille-sommeil est l'objectif principal à poursuivre. La régularité d'un tel rythme va de pair avec l'amélioration de la qualité de sommeil.

La resynchronisation peut être accompagnée, en plus de conseils d'hygiène de sommeil délivrés auparavant et de thérapies cognitives et comportementales ciblées sur le sommeil, d'adjonction de mélatonine au coucher ou bien de thérapie d'exposition à la lumière (403).

a. Programme de reSynchronisation

La resynchronisation du rythme veille/sommeil est l'axe fondamental de cette prise en charge. Un protocole spécifique pensé par le Docteur Alain Nicolas et utilisé en routine dans l'unité de sommeil Michel Juvet à l'hôpital du Vinatier met en place des mesures d'hygiène de veille et de sommeil durant **3 semaines**.

Ce protocole de resynchronisation peut s'effectuer aussi bien en ambulatoire, avec des règles précises délivrées au patient et reproduites en annexes, qu'en hospitalisation. L'hospitalisation est évidemment plus à même de contrôler la mise en place réelle du protocole chez le patient.

Si le patient arrive en hospitalisation avec des horaires de coucher et de lever totalement décalés (par exemple coucher à plus de 3 heures du matin), la première nuit sera une nuit de privation de sommeil afin de débiter le protocole dans de bonnes conditions (pression de sommeil maximale lors du coucher à 23h après 36 heures de veille). La nuit de privation de sommeil peut être contre-indiquée dans certaines pathologies comme l'épilepsie ou le trouble bipolaire. Dans ces cas-là, aucune nuit de privation de sommeil ne sera effectuée en début de protocole.

Le protocole de resynchronisation se base sur le principe de « activation le matin, ralentissement le soir ». Il s'appuie sur des règles d'hygiène du rythme veille/sommeil et des techniques comportementales énoncées précédemment : des horaires de coucher et de lever réguliers, à la même heure tous les jours y compris pendant les vacances, une matinée « chargée » avec exposition à la lumière et autant d'activité physique que possible dans le but de maintenir une élévation de la température corporelle. L'activation matinale va porter sur plusieurs canaux : lumière, thermique, métabolique. L'intérêt de la luminothérapie est

expliqué dans le paragraphe suivant. Aucune sieste n'est tolérée afin de maintenir une pression de sommeil croissante favorisant l'endormissement le soir venu. Un temps de calme arrive ensuite en fin de journée, à 19h00, avec pour objectif une diminution de la température corporelle, diminution de la luminosité et diminution des stimulations favorisant l'endormissement. Le repas est pris à heure fixe (entre 19h et 20h), le coucher se fait à 23h minimum. L'horaire de coucher peut être plus laxé que celui du lever qui, lui, doit être strictement le même tous les jours.

Un exemplaire du programme de resynchronisation (plus détaillé) utilisé en routine dans l'unité Michel Juvet est disponible dans les annexes.

b. La lumninothérapie

La lumninothérapie, ou thérapie d'exposition à la lumière, est également un moyen efficace de recouvrer un rythme veille/sommeil convenable. Il a été démontré que l'exposition à la lumière (naturelle ou artificielle à l'aide d'une lampe de lumninothérapie) retardait voire supprimait la production de mélatonine (mesurée via la mélatonine salivaire), et pouvait donc accroître l'éveil ou bien ralentir l'endormissement (404). S'exposer à la lumière tout de suite après le lever peut aider à promouvoir l'éveil et éviter un ré endormissement. Une durée de 30 minutes d'exposition à la lumière dès le lever, les yeux se trouvant au maximum à 40 cm de la lampe, est préconisé. Il est possible de lire, regarder la télévision ou travailler sur son ordinateur pendant la séance. La lumninothérapie en soirée peut permettre de retarder l'endormissement et donc l'heure du coucher. La lumninothérapie a prouvé son efficacité dans le traitement des dépressions saisonnières et en traitement adjuvant aux antidépresseurs dans les dépressions sans caractéristique saisonnière (405). Dans un objectif de resynchronisation du rythme veille-sommeil chez les patients souffrant d'addiction, l'exposition à la lumière favorisant l'état d'éveil peut s'avérer complémentaire à l'activité physique, ou tout du moins à l'absence de station allongée prolongée, dans le maintien de l'éveil des patients au cours de la journée, afin de maintenir une pression de sommeil suffisante pour déclencher l'endormissement le soir.

c. La mélatonine

La mélatonine est une hormone synthétisée par la glande pinéale, elle-même sous le contrôle des noyaux supra-chiasmatiques, sièges de l'horloge biologique interne. Celle-ci est basée sur l'activité des gènes de l'horloge circadienne (*clock genes*), qui codent pour la fréquence et la périodicité des rythmes biologiques. Le rythme de synthèse de mélatonine est un véritable synchroniseur qui traduit un signal lumineux environnemental en information chimique cellulaire. Autrement dit, la lumière, qu'elle soit issue d'une source extérieure ou bien d'une source artificielle comme la télévision, les téléphones portables ou d'un appareil à luminothérapie, s'imprime sur la rétine et envoie l'information d'arrêter la production de mélatonine. La mélatonine est un robuste signal de début de nuit, promoteur de l'endormissement lors de la baisse de luminosité de l'environnement, par ses actions sur le rythme veille/sommeil et la température corporelle (370,406). La mélatonine a actuellement l'AMM en France dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire de la personne de 55 ans ou plus, en monothérapie. Commercialisée sous la forme d'un comprimé de 2 mg, la mélatonine est à prendre 1 à 2 heures avant le coucher, et après le repas. Son efficacité est jugée modeste par la HAS, et en raison de l'absence de comparaison directe avec les traitements actuellement disponibles, le service médical rendu du CIRCADIN® (mélatonine à libération prolongée) est faible (407). Néanmoins, l'hypothèse suggérant que la mélatonine pourrait réduire la consommation de benzodiazépines et apparentés (ou composés Z) a été avancée (408) et de futures recherches sont indispensables, la surconsommation d'hypnotiques étant un problème majeur de santé publique en France (407).

d. Les thérapeutiques médicamenteuses

Il existe bien entendu les thérapeutiques médicamenteuses à base de benzodiazépines et d'apparentés aux benzodiazépines (les *Z-drugs*), très largement utilisées en France et génératrices d'addiction. La France apparaît parmi les pays avec le niveau le plus élevé de prescription pour les benzodiazépines, en 4^{ème} position après la Belgique, le Portugal et l'Espagne selon l'Inserm. La France est en 2^{ème} position après la Belgique pour les hypnotiques en général (benzodiazépines et autres) (409). C'est pourquoi ces thérapeutiques sont évoquées en dernier dans ce programme, car les

mesures médicamenteuses d'amélioration du sommeil chez les personnes dépendantes à un produit sont à risque d'induire une nouvelle dépendance et doivent donc être utilisées avec de grandes précautions. Les Z-drugs, le zolpidem et le zopiclone, sont indiqués dans le traitement à court terme de l'insomnie : 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (lors d'un voyage par exemple), 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un évènement grave). La durée maximale de traitement doit être de 4 semaines, période de réduction comprise. Le zolpidem est depuis le 10 avril 2017 (arrêté publié au *Journal Officiel* le 10 janvier 2017, entré en vigueur 4 mois après) soumis en partie à la réglementation des stupéfiants et doit être prescrit sur ordonnance sécurisée. Ce changement de prescription fait notamment suite aux résultats de deux enquêtes d'addictovigilance mises en place depuis 1983 au sein de la population française qui montrent une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance du zolpidem.

Une autre classe médicamenteuse en cours de développement semble prometteuse dans l'indication de troubles du sommeil : les anti-orexine. Nous avons vu que l'orexine était un peptide impliqué dans la genèse de l'éveil et de la tonicité musculaire, et que son absence de production entraîne une maladie appelée narcolepsie/cataplexie. Les médicaments anti-orexine reposent sur le postulat que si l'orexine est fortement impliquée dans l'éveil, alors son antagonisation pourrait induire l'endormissement. Ces médicaments sont appelés DORAs pour Dual Orexin Receptor Antagonists. Quatre DORAs existent à l'heure actuelle : l'Almorexant, le SB-649868, le Suvorexant et le Filorexant, mais aucun d'entre eux n'est encore sur le marché. Seul le Suvorexant a complété avec succès la phase III des essais cliniques et a déposé en 2011 un dossier auprès de la FDA (410).

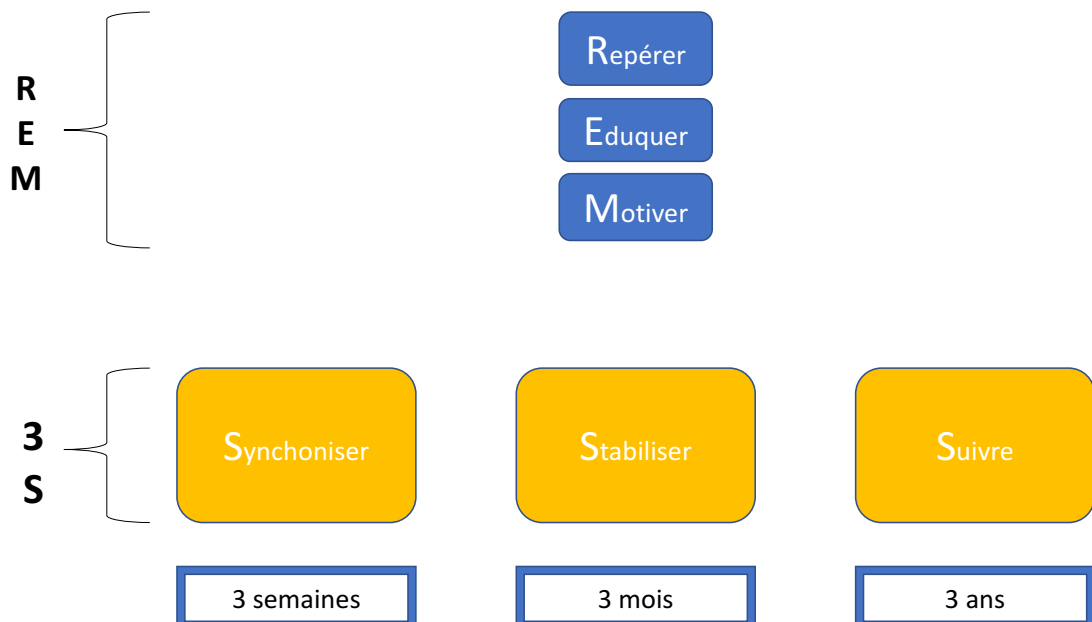
Dans les études animales conduites, les DORAs ont des effets de type hypnotique : ils réduisent l'éveil, augmentent le temps de sommeil total, diminuent le nombre d'éveil et la latence d'endormissement. De plus, cette classe médicamenteuse présente plus d'avantages que les autres drogues du sommeil, comme les benzodiazépines ou les Z drugs, car elle ne supprime pas le sommeil paradoxal et est reconnue pour ne pas avoir d'effet résiduel le lendemain (comme une somnolence). Par ailleurs, elle n'affecte pas les capacités mnésiques, contrairement aux modulateurs du GABA (410). Il n'y avait pas de preuve

de faiblesse musculaire ou de cataplexie dans les études animales, sauf pour l'Almorexant dans une étude sur des rats (Black et al 2013) (411).

2. Stabiliser et Suivre

Après avoir repéré et objectivé les troubles du sommeil chez le patient souffrant de trouble lié à l'usage de substance et avoir évalué et travaillé sa motivation à les prendre en charge, nous proposons donc le schéma de traitement suivant :

- **Synchronisation** du rythme veille/sommeil pendant **3 semaines** :
 - Remplissage d'un agenda de sommeil,
 - Application des règles d'hygiène de sommeil et des techniques de relaxation enseignées,
 - Approches cognitives et comportementales
 - Un entretien par semaine
- **Stabilisation** du rythme pendant **3 mois** :
 - Un entretien toutes les 2 semaines
- **Suivi** pendant **3 ans**
 - Entretien mensuel, puis trimestriel



Attention, la durée de 3 semaines de synchronisation du rythme veille/sommeil proposée ici est basée sur de sérieuses études chronobiologiques (412). En revanche, les 3 mois de stabilisation ainsi que les 3 ans de suivi s'en suivant ne l'ont pas été et sont issus de notre expérience et de notre logique.

PARTIE V :

Conclusion

V. Conclusion

Sommeil et addiction entretiennent développent des liens bidirectionnels. Les troubles du sommeil peuvent ainsi être à l'origine de la prise de substances, pouvant aller de l'usage récréationnel au trouble lié à l'usage selon la définition de la cinquième version du DSM. Parallèlement, l'usage de substance peut mener à l'apparition de perturbations du sommeil, celles-ci ne faisant que renforcer la consommation de toxiques.

Sommeil et addiction possèdent des bases neurobiologiques communes. Nous avons vu au cours de ce travail l'impact des substances addictives sur la qualité du sommeil, aussi bien du point de vue clinique, épidémiologique, neurophysiologique, que polysomnographique. La consommation de tabac, de cannabis, de cocaïne et/ou d'amphétamines mène à plus ou moins long terme à des perturbations du sommeil à type d'allongement de latence d'endormissement, de réduction de temps de sommeil total ou de « superficialisation » du sommeil en fonction de la substance concernée. Le cannabis, lui, diminue la latence d'endormissement lors de prises occasionnelles. Au niveau biologique, ces substances altèrent la balance homéostatique des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil (dopamine, noradrénaline, sérotonine, orexine, GABA).

Il a été démontré que les troubles du sommeil favorisent la rechute, notamment via le *craving* qu'ils engendrent au lendemain d'une nuit de mauvaise qualité. Afin d'illustrer ce propos, nous avons conduit une enquête observationnelle entre mai 2016 et juillet 2017 dans deux unités d'hospitalisation complète en addictologie à Clermont Ferrand (unité Gravenoire) et à Lyon (unité A2). Nous avons évalué la présence ou non de troubles du sommeil chez les patients hospitalisés pour sevrage d'un ou plusieurs produits à l'aide du PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), ainsi que leur *craving* pour les différentes substances qu'ils consommaient (alcool, tabac, cocaïne et cannabis). 86,4% des patients inclus présentaient une altération de leur qualité de sommeil, toute addiction confondue. Plus le nombre de substances consommées s'élevait, plus les troubles du sommeil étaient importants. Les sujets présentant des troubles du sommeil (PSQI strictement supérieur à 5) avaient des scores de craving plus élevés que ceux ayant un sommeil satisfaisant pour les personnes consommant de l'alcool et du tabac. Tous les sujets consommateurs

de cocaïne ou de cannabis avaient un sommeil altéré. Les résultats de cette étude descriptive manquent de puissance, mais ils soulignent le lien existant entre *craving* et troubles du sommeil déjà mis en évidence dans la littérature.

Il apparaît donc clairement, au travers de ce travail, qu'un sommeil de bonne qualité est fondamental dans la prise en charge des sujets souffrant d'un trouble lié à l'usage de substance.

Malgré ce constat, que nous ne sommes pas les premiers à établir, il n'existe pas de programme structuré de prise en charge des troubles du sommeil dans cette population.

Nous proposons donc une prise en charge des troubles du sommeil adaptée aux sujets dépendants sous le nom de **REM 3S**. Tout d'abord, **Repérer** les troubles du sommeil grâce au PSQI, à l'ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) et à l'agenda de sommeil. **Eduquer** le patient à une bonne hygiène de sommeil, seul ou en groupe, grâce à des techniques cognitivo-comportementales : règles d'hygiène du rythme Veille/Sommeil, méthodes de relaxation, désensibilisation, contrôle du stimulus, restructuration cognitive, intention paradoxale, restriction du temps passé au lit. La prescription d'hypnotique ne rentre pas dans notre prise en charge. **Motiver** le patient, notamment sur le plan addictologique, grâce à la technique de l'entretien motivationnel. Nous proposons aussi une (re)**Synchronisation** du rythme Veille/Sommeil du sujet sur **3 semaines** (protocole utilisé en routine à l'unité Michel JOUVET), au domicile ou en hospitalisation, en mettant en application des règles strictes d'hygiène du rythme Veille/Sommeil, en s'aidant notamment de la lumineothérapie, ou thérapie d'exposition à la lumière. Nous proposons ensuite une **Stabilisation** du rythme pendant **3 mois**, puis un **Suivi** pendant **3 ans** (pas de protocole validé pour le moment).

Un protocole associant sevrage hospitalier d'une ou plusieurs substances et resynchronisation serait intéressant à mettre en place afin d'observer l'évolution de la qualité de sommeil et des caractéristiques de l'addiction (*craving*, temps passé sans consommer) au long cours. Ce protocole pourrait être proposé à des unités d'hospitalisation complète en addictologie, comme celles où a été réalisée notre étude observationnelle, ou bien dans des structures de post-cure, dans lesquelles les patients sont amenés à rester plus longtemps pour poursuivre leur sevrage.

Il apparaîtrait également intéressant de développer au sein des structures d'addictologie une consultation sommeil.

La sensibilisation des patients à une hygiène correcte du sommeil et de la veille, leur procurant des outils autres que les simples hypnotiques, serait un précieux avantage dans la prise en charge de leur addiction. Quelques séances d'informations lors d'un atelier en hôpital de jour, ou bien en hospitalisation complète, ainsi que la mise en place de groupes de paroles amenant les patients à échanger sur leurs habitudes de sommeil aurait probablement un grand intérêt. Tout cela demandant, évidemment, à être validé de manière systématique par des protocoles de recherche contrôlés.

PARTIE VI :
Annexes

Annexe 1 : PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

☐ Très bonne ☐ Assez bonne ☐ Assez mauvaise ☐ Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

☐ Pas du tout un problème ☐ Seulement un tout petit problème ☐ Un certain problème ☐ Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

☐ Ni l'un, ni l'autre.
☐ Oui, mais dans une chambre différente.
☐ Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
☐ Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, 0 voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
- | | | | |
|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| Très bonne = 0 | Assez bonne = 1 | Assez mauvaise = 2 | Très mauvaise = 3 |
|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|
- Score de la composante 1 =**

Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
- | | | | |
|------------|--------------|--------------|------------|
| ≤15 mn = 0 | 16-30 mn = 1 | 31-60 mn = 2 | >60 mn = 3 |
|------------|--------------|--------------|------------|
- Score de la question 2 =**
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
- | | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Pas au cours du dernier mois = 0 | Moins d'une fois par semaine = 1 | Une ou deux fois par semaine = 2 | Trois ou quatre fois par semaine = 3 |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
- Score de la question 5a =**
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
- | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Somme de 0 = 0 | Somme de 1-2 = 1 | Somme de 3-4 = 2 | Somme de 5-6 = 3 |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
- Score de la composante 2 =**

Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
- | | | | |
|----------|-----------|-----------|----------|
| >7 h = 0 | 6-7 h = 1 | 5-6 h = 2 | <5 h = 3 |
|----------|-----------|-----------|----------|
- Score de la composante 3 =**

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) :
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :
Heure du lever (**question 3**) :
Heure du coucher (**question 1**) :
Nombre d'heures passées au lit :
- Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ (...../.....)×100 = %
- Attribuez le score de la composante 4 :
>85% = 0 75-84% = 1 65-74% = 2 <65% = 3
Score de la composante 4 =

Composante 5 : Troubles du sommeil

- Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par semaine = 3
- Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
Somme de 0 = 0 Somme de 1-9 = 1 Somme de 10-18 = 2 Somme de 19-27 = 3
Score de la composante 5 =

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par semaine = 3
Score de la composante 6 =

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

- Examinez la **question 8**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois

du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3

Score de la question 8 =

➤ Examinez la **question 9**, et attribuez un score :

Pas du tout Seulement un Un certain Un très gros
un problème = 0 tout petit problème = 1 problème = 2 problème = 3

Score de la question 9 =

➤ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = 0 Somme de 1-2 = 1 Somme de 3-4 = 2 Somme de 5-6 = 3

Score de la composante 7 =

Score global au PSQI

➤ Additionnez les scores des 7 composantes :

Annexe 2 : ESS (*Epworth Sleepiness Scale*)

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Nom Prénom âge Date

Instructions : Quelle probabilité avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les situations suivantes, indépendamment d'une simple sensation de fatigue ?
Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans de telles circonstances, imaginez votre réaction.

Utiliser l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation.

- 0 = pas de risque de s'assoupir
- 1 = petite chance de s'assoupir
- 2 = possibilité moyenne de s'assoupir
- 3 = grande chance de s'assoupir

Situations :

Assis en lisant	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
En regardant la télévision	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis inactif en public (ex : théâtre, cinéma ou réunion)	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis et en discutant avec quelqu'un	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis tranquillement après un repas sans alcool	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Dans un voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐

Merci de votre coopération

Résultat : Un résultat supérieur à 10 (à partir de 11) est généralement accepté pour indiquer une somnolence diurne excessive.

Référence : Traduit et adapté par l'INSV de : Johns M.W. – A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545, 1991

Annexe 3 : Agenda de sommeil

[illegible]

Unité D'Exploration Hypnologique -CH Le Vinatier
Dr Alain NICOLAS

AGENDA DE SOMMEIL : MODE D'EMPLOI

INDIQUEZ :

l'heure de votre coucher : ↓

l'heure de votre lever : ↑

la durée de votre nuit



les moments où vous avez envie de dormir (baillements) : ○

les moments où vous avez dormi (dans votre lit ou ailleurs) : ●

DONNEZ UNE NOTE SUR 10

à votre nuit, selon la qualité de votre sommeil. (remplir le matin)

à votre journée, selon la qualité de votre éveil. (remplir le soir)

NOTEZ PRECISEMENT

Toute prise de médicaments autres que ceux qui vous ont été prescrits

EXEMPLE

	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	Médicaments		
1	↓	↑	○	○				↓	↓	↓	↓	↓	↑	7	8	
2				○	●			↓	↓	↓	↓	↓	↑	6	5	
3	↓	↑	○	●	●				↓	↓	↓	↓	↑	4	8	

NOTE NOTE
Nuit jour
Sur10 sur 10

Annexe 4 : Protocole de resynchronisation du rythme veille/sommeil

Programme de resynchronisation du Rythme Veille / Sommeil

Etape 1

- Lever impératif tous les jours (même lors des vacances) : **7 h 00**.
- Luminothérapie : 30 min devant la lampe (yeux à 40 cm au maximum).
- Exercice physique intense (vélo d'appartement, gymnastique) : 15 min.
- Petit déjeuner copieux (obligatoire).
- Douche bien chaude (environ 15 min).

La première partie du programme dure entre 1 h et 45 min (si l'on petit déjeune devant la lampe par exemple).

Etape 2

Exposition à la lumière dans la matinée (favoriser les activités à l'extérieur).

Exercice physique le plus important possible (favoriser les courses à l'extérieur, les activités sportives, le jardinage ...).

Repas entre 12 et 13 h.

Etape 3

Pas de sieste en début d'après midi.

Activités calmes et travail sur ordinateur autorisés dans l'après-midi.

Etape 4

- Repas du soir léger entre 19 et 20 h.
- Pas d'effort physique à partir de 20 h.
- Réduction de l'exposition à la lumière à partir de 20 h (lunettes de soleil l'été).
- Pas de bain chaud après 20h, douche à température du corps si besoin.
- Pas de travail ou de jeu sur ordinateur après 21 h.
- Coucher à 23 h (pas avant).

Etape 5

Si éveils nocturnes > 10 min : se lever et lire une revue, sous une lumière tamisée et dans une ambiance fraîche, pendant 15 min et se recoucher.

L'ensemble du programme doit durer au minimum 3 semaines, mais peut se poursuivre ensuite indéfiniment.

Unité D'exploration Hypnologique – Dr Alain NICOLAS - 2012

PARTIE VII : **Bibliographie**

1. Gourier-Fréry C, Chan-Chee C, Léger D. Insomnie, fatigue et somnolence : prévalence et état de santé associé, déclarés par les plus de 16 ans en France métropolitaine. Données ESPS 2008. Bull Epidemiol Hebdom 2012; 2012.
2. Arnedt JT, Conroy DA, Brower KJ. Treatment Options for Sleep Disturbances During Alcohol Recovery. J Addict Dis. 27 août 2007;26(4):41-54.
3. Kolla BP, Schneekloth T, Biernacka J, Mansukhani M, Geske J, Karpyak V, et al. The Course of Sleep Disturbances in Early Alcohol Recovery: An Observational Cohort Study: Sleep Disturbances in Early Alcohol Recovery. Am J Addict. janv 2014;23(1):21-6.
4. Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P, et al. Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. Sleep Med. oct 2012;13(9):1171-7.
5. Cohrs S, Rodenbeck A, Riemann D, Szagun B, Jaehne A, Brinkmeyer J, et al. Impaired sleep quality and sleep duration in smokers-results from the German Multicenter Study on Nicotine Dependence: Sleep in smokers. Addict Biol. mai 2014;19(3):486-96.
6. Krystal AD, Thakur M, Roth T. Sleep Disturbance in Psychiatric Disorders: Effects on Function and Quality of Life in Mood Disorders, Alcoholism, and Schizophrenia. Ann Clin Psychiatry. févr 2008;20(1):39-46.
7. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: Cocaine, ecstasy and marijuana. Sleep Med Rev. oct 2008;12(5):381-9.
8. Brower KJ, Perron BE. Prevalence and Correlates of Withdrawal-Related Insomnia among Adults with Alcohol Dependence: Results from a National Survey. Am J Addict. mai 2010;19(3):238-44.
9. Parhami I, Siani A, Rosenthal RJ, Lin S, Collard M, Fong TW. Sleep and Gambling Severity in a Community Sample of Gamblers. J Addict Dis. janv 2012;31(1):67-79.
10. Lam LT. Internet Gaming Addiction, Problematic Use of the Internet, and Sleep Problems: A Systematic Review. Curr Psychiatry Rep. avr 2014;16(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-014-0444-1>
11. Conroy DA, Arnedt JT. Sleep and Substance Use Disorders: An Update. Curr Psychiatry Rep. oct 2014 ;16(10). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-014-0487-3>
12. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. Am J Psychiatry. 2001;158(3):399-404.
13. Magnée EHB, de Weert-van Oene GH, Wijdeveld TAGM, Coenen AML, de Jong CAJ. Sleep disturbances are associated with reduced health-related quality of life in patients with substance use disorders: Sleep and Addiction. Am J Addict. sept 2015;24(6):515-22.
14. Fatseas M, Kervran C, Auriacombe M. Troubles du sommeil et addictions : impact sur la qualité de vie et le risque de rechute. Presse Médicale. déc 2016;45(12):1164-9.
15. Matuskey D, Pittman B, Forselius E, Malison RT, Morgan PT. A multistudy analysis of the effects of early cocaine abstinence on sleep. Drug Alcohol Depend. mai 2011;115(1-2):62-6.
16. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. Eur Neuropsychopharmacol. août 2009;19(8):581-8.
17. Pud D, Zlotnick C, Lawental E. Pain depression and sleep disorders among methadone maintenance treatment patients. Addict Behav. nov 2012;37(11):1205-10.
18. Balducci X, et al. Subjective sleep quality in opiate-dependent subjects in methadone and buprenorphine maintenance treatment. 73rd Annual meeting - College on Problems of Drug Dependence; 2011.

19. Debrabant R, et al. Qualité subjective du sommeil chez des sujets dépendants aux opiacés traités par méthadone ou buprénorphine. Le congrès du sommeil; 2013; Marseille.
20. Conroy DA, Todd Arnedt J, Brower KJ, Strobbe S, Consens F, Hoffmann R, et al. Perception of Sleep in Recovering Alcohol-Dependent Patients With Insomnia: Relationship With Future Drinking: RECOVERING ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS WITH INSOMNIA. *Alcohol Clin Exp Res*. 31 oct 2006;30(12):1992-9.
21. Babson KA, Boden MT, Harris AH, Stickle TR, Bonn-Miller MO. Poor sleep quality as a risk factor for lapse following a cannabis quit attempt. *J Subst Abuse Treat*. avr 2013;44(4):438-43.
22. Krystal AD, Thakur M, Roth T. Sleep Disturbance in Psychiatric Disorders: Effects on Function and Quality of Life in Mood Disorders, Alcoholism, and Schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. févr 2008;20(1):39-46.
23. Fatseas M, Kervran C, Auriacombe M. Troubles du sommeil et addictions : impact sur la qualité de vie et le risque de rechute. *Presse Médicale*. déc 2016;45(12):1164-9.
24. Witkiewitz K, Vowles KE, McCallion E, Frohe T, Kirouac M, Maisto SA. Pain as a predictor of heavy drinking and any drinking lapses in the COMBINE study and the UK Alcohol Treatment Trial: Physical pain and alcohol treatment outcomes. *Addiction*. août 2015;110(8):1262-71.
25. Sinha R. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development: Modeling stress and drug craving. *Addict Biol*. janv 2009;14(1):84-98.
26. Heinz A, Beck A, Grasser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability: Neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*. janv 2009;14(1):108-18.
27. Perreault-Lenz S, Spanagel R. Clock genes $\times$ stress $\times$ reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol*. juin 2015;49(4):351-7.
28. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Are sleep disturbances associated with craving intensity? What is the influence of psychiatric comorbidity and type of substance on this relationship? A computerized ambulatory monitoring study in patients beginning treatment for addiction. *Drug Alcohol Depend*. janv 2015;146:e94.
29. Morse SA, MacMaster SA, Kodad V, Robledo K. The Impact of a Sleep Hygiene Intervention on Residents of a Private Residential Facility for Individuals With Co-Occurring Mental Health and Substance Use Disorders: Results of a Pilot Study. *J Addict Nurs*. oct 2014;25(4):204-8.
30. Currie SR, Clark S, Hodgins DC, el-Guebaly N. Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions for insomnia in recovering alcoholics. *Addiction*. sept 2004;99(9):1121-32.
31. Arnedt JT, Conroy D, Rutt J, Aloia MS, Brower KJ, Armitage R. An open trial of cognitive-behavioral treatment for insomnia comorbid with alcohol dependence. *Sleep Med*. mars 2007;8(2):176-80.
32. Haynes PL, Bootzin RR, Smith L, Cousins J, Cameron M, Stevens S. Sleep and aggression in substance-abusing adolescents: results from an integrative behavioral sleep-treatment pilot program. *SLEEP-N Y THEN Westchest*. 2006;29(4):512.
33. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(1):322-327.
34. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-585.

35. Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, Moorman DE, Massi L, Tahsili-Fahadan P, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res.* févr 2010;1314:74-90.
36. España RA, Melchior JR, Roberts DCS, Jones SR. Hypocretin 1/orexin A in the ventral tegmental area enhances dopamine responses to cocaine and promotes cocaine self-administration. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2011;214(2):415-26.
37. Lawrence AJ, Cowen MS, Yang H-J, Chen F, Oldfield B. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol.* 2006;148(6):752-759.
38. Plaza-Zabala A, Maldonado R, Berrendero F. The Hypocretin/Orexin System: Implications for Drug Reward and Relapse. *Mol Neurobiol.* juin 2012;45(3):424-39.
39. Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. In: *Progress in Brain Research.* Elsevier; 2012. p. 79-121. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444594891000070>
40. Chen Q, de Lecea L, Hu Z, Gao D. The Hypocretin/Orexin System: An Increasingly Important Role in Neuropsychiatry: THE HYPOCRETIN/OREXIN SYSTEM IN NEUROPSYCHIATRY. *Med Res Rev.* janv 2015;35(1):152-97.
41. Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(49):19480-19485.
42. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiol Int.* janv 2006;23(1-2):497-509.
43. Prat G, Adan A. Influence of Circadian Typology on Drug Consumption, Hazardous Alcohol use, and Hangover Symptoms. *Chronobiol Int.* avr 2011;28(3):248-57.
44. Broms U, Pitkäniemi J, Bäckmand H, Heikkilä K, Koskenvuo M, Peltonen M, et al. Long-term consistency of diurnal-type preferences among men. *Chronobiol Int.* mars 2014;31(2):182-8.
45. Kervran C, Fatséas M, Serre F, Taillard J, Beltran V, Leboucher J, et al. Association between morningness/eveningness, addiction severity and psychiatric disorders among individuals with addictions. *Psychiatry Res.* oct 2015;229(3):1024-30.
46. Broms U, Kaprio J, Hublin C, Partinen M, Madden PAF, Koskenvuo M. Evening types are more often current smokers and nicotine-dependent-a study of Finnish adult twins: Evening types are more often nicotine-dependent. *Addiction.* janv 2011;106(1):170-7.
47. Gau SS-F, Shang C-Y, Merikangas KR, Chiu Y-N, Soong W-T, Cheng AT-A. Association between Morningness-Eveningness and Behavioral/Emotional Problems among Adolescents. *J Biol Rhythms.* juin 2007;22(3):268-74.
48. Negriff S, Dorn LD, Pabst SR, Susman EJ. Morningness/eveningness, pubertal timing, and substance use in adolescent girls. *Psychiatry Res.* févr 2011;185(3):408-13.
49. Pieters S, Van Der Vorst H, Burk WJ, Wiers RW, Engels RCME. Puberty-Dependent Sleep Regulation and Alcohol Use in Early Adolescents: PUBERTY, SLEEP, AND ALCOHOL USE. *Alcohol Clin Exp Res.* sept 2010;34(9):1512-8.
50. Lin Y-H, Gau SS-F. Association between morningness-eveningness and the severity of compulsive Internet use: the moderating role of gender and parenting style. *Sleep Med.* déc 2013;14(12):1398-404.
51. Hasler BP, Smith LJ, Cousins JC, Bootzin RR. Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Med Rev.* févr 2012;16(1):67-81.
52. Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Circadian rhythms and risk for substance use disorders in adolescence: *Curr Opin Psychiatry.* nov 2014;27(6):460-6.
53. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol Int.* nov 2012;29(9):1153-75.

54. Parekh PK, Ozburn AR, McClung CA. Circadian clock genes: Effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol*. juin 2015;49(4):341-9.
55. McClung CA. Circadian Rhythms, the Mesolimbic Dopaminergic Circuit, and Drug Addiction. *Sci World J*. 2007;7:194-202.
56. Spanagel R, Noori HR, Heilig M. Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance. *Trends Neurosci*. avr 2014;37(4):219-27.
57. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, et al. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*. 2009;32(2):139-149.
58. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Elsevier. 2004. p. 1-14. (Neurologie).
59. Jouvet M. Paradoxical sleep as a programming system. *J Sleep Res*. 1998;7(S1):1-5.
60. Kryger, Roth, Dement. *Principles and Practice of Sleep Medicine - Fifth Edition*. 5^e éd. Canada: Elsevier Saunders; 2011. 1804 p.
61. Karacan I, Moore CA. Genetics and human sleep. *Psychiatr Ann*. 1979;9:11-23.
62. Prinz PN. Sleep patterns in the healthy aged: relationship with intellectual function. *J Gerontol*. 1977;32(2):179-186.
63. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Eisdorfer C, Zemcuznikov HN, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*. 1982;30(2):86-92.
64. Charles AC, Janet CZ, Joseph MR, Martin CM-E, Elliot DW. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*. 1980;2(3):329-346.
65. Schenck C. Prozac Eyes. In: *Sleep : The Mysteries, the Problems, and the Solutions*. Penguin. 2007. p. 256-7.
66. University of Arizona, Tucson, AZ USA, Shetty S, Patel S, Knox K. Medical image of the week: prozac eyes. *Southwest J Pulm Crit Care*. 30 déc 2015;11(6):284-284.
67. Gorgoni M, D'Atri A, Lauri G, Rossini PM, Ferlazzo F, De Gennaro L. Is Sleep Essential for Neural Plasticity in Humans, and How Does It Affect Motor and Cognitive Recovery? *Neural Plast*. 2013;2013:1-13.
68. Knott GW, Quairiaux C, Genoud C, Welker E. Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. *Neuron*. 2002;34(2):265-273.
69. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*. déc 2003;62(2):143-50.
70. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*. févr 2006;10(1):49-62.
71. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res*. 2000;885(2):303-321.
72. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*. 1997;9(4):534-547.
73. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*. 1999;36(5):571-582.
74. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi GG, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Funct Sleep*. 1 juill 1995;69(1):157-66.
75. Scrima L. Isolated REM sleep facilitates recall of complex associative information. *Psychophysiology*. 1982;(19):252-259.
76. Ficca G, Lombardo P, Rossi L, Salzarulo P. Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behav Brain Res*. 2000;112(1):159-163.

77. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*. 2000;12(2):246–254.
78. Leproult R et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997;20(10).
79. Cauter EV, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*. 1998;21(6):553–566.
80. Van Cauter E, Caufriez A, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(6):1451–1459.
81. Späth-Schwalbe E. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;
82. Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):854–861.
83. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TOF, Hauser H, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(2):403–409.
84. Parker DC, Rossman LG, Pekary AE, Hershman JM. Effect of 64-hour sleep deprivation on the circadian waveform of thyrotropin (TSH): further evidence of sleep-related inhibition of TSH release. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(1):157–161.
85. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrine and other biological rhythms. In: *Endocrinology*. Elsevier Saunders. Philadelphie; 2006. p. 341–72.
86. Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, et al. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*. 1995;18(7):543–548.
87. Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, Nagy RJ, Comstock E, Hoffman C. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest*. 1994;93(2):529.
88. Maquet P, others. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*. 2000;9(3):207–232.
89. Scheen AJ, Byrne MM, Plat L, Leproult R, Van Cauter E. Relationships between sleep quality and glucose regulation in normal humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1 août 1996;271(2):E261.
90. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267–277.
91. Minkel J, Htaik O, Banks S, Dinges D. Emotional Expressiveness in Sleep-Deprived Healthy Adults. *Behav Sleep Med*. janv 2011;9(1):5–14.
92. Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. *J Adolesc Health*. 2002;31(6):175–184.
93. Yoo S-S, Hu PT, Gujar N, Jolesz FA, Walker MP. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*. mars 2007;10(3):385–92.
94. Gujar N, Yoo S-S, Hu P, Walker MP. Sleep Deprivation Amplifies Reactivity of Brain Reward Networks, Biasing the Appraisal of Positive Emotional Experiences. *J Neurosci*. 23 mars 2011;31(12):4466–74.
95. Volkow ND, Tomasi D, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Wang RL, et al. Hyperstimulation of striatal D2 receptors with sleep deprivation: Implications for cognitive impairment. *NeuroImage*. mai 2009;45(4):1232–40.

96. Gillin. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment : findings from functional brain imaging. *Depress ANXIETY*. 2001;(14):37-49.
97. Vandekerckhove M, Cluydts R. The emotional brain and sleep: An intimate relationship. *Sleep Med Rev*. août 2010;14(4):219-26.
98. Kahn M, Sheppes G, Sadeh A. Sleep and emotions: Bidirectional links and underlying mechanisms. *Int J Psychophysiol*. août 2013;89(2):218-28.
99. Thomas KS, Motivala S, Olmstead R, Irwin MR. Sleep depth and fatigue: Role of cellular inflammatory activation. *Brain Behav Immun*. janv 2011;25(1):53-8.
100. Somers et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-7.
101. Mancina G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med*. 1993;328(5):347-9.
102. Lydic R, Biebuyck JF. Cardiac and respiratory interactions maintaining homeostasis during sleep. *Clinical physiology of sleep*. 1988;
103. Gassl MM, Ghelarducci B, Marchiafava PL, Pompeiano O. Phasic changes in blood pressure and heart during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats. 1964;
104. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci*. déc 2000;23(6):793-842.
105. Oudiette D, Dealberto M-J, Uguccioni G, Golmard J-L, Merino-Andreu M, Tafti M, et al. Dreaming without REM sleep. *Conscious Cogn*. sept 2012;21(3):1129-40.
106. Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Ozaki A, Kuriyama K, Aritake S, et al. Dreaming During Non-rapid Eye Movement Sleep in the Absence of Prior Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep*. 2004;27(8):1486-90.
107. Triarhou LC. The signalling contributions of Constantin von Economo to basic, clinical and evolutionary neuroscience. *Brain Res Bull*. avr 2006;69(3):223-43.
108. Fabre V, Adrien N J, Bonnavion N P, Hamon M. Régulation de la veille et du sommeil: les acteurs moléculaires. *Bull Académie Natl Médecine*. 2011;195(7):1551-1565.
109. Nauta WJ. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J Neurophysiol*. 1946;9(4):285-316.
110. Kerkhofs M, Lavie P. Historical note: Frédéric Bremer 1892-1982: a pioneer in sleep research. *Sleep Med Rev*. oct 2000;4(5):505-14.
111. Saper CB. The neurobiology of sleep. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19(1, Sleep Disorders):19-31.
112. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):235-253.
113. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*. août 2011;15(4):269-81.
114. Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften*. août 2004 ;91(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00114-004-0541-9>
115. Holst SC, Bersagliere A, Bachmann V, Berger W, Achermann P, Landolt H-P. Dopaminergic Role in Regulating Neurophysiological Markers of Sleep Homeostasis in Humans. *J Neurosci*. 8 janv 2014;34(2):566-73.
116. Lin J-S, Anaclet C, Sergeeva OA, Haas HL. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci*. août 2011;68(15):2499-512.
117. Chou TC, Lee CE, Lu J, Elmquist JK, Hara J, Willie JT, et al. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci*. 2001;21(19):1-6.

118. Siegel JM, Boehmer LN. Narcolepsy and the hypocretin system—where motion meets emotion. *Nat Clin Pract Neurol.* oct 2006;2(10):548–56.
119. Zeitzer J, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci.* juill 2006;27(7):368–74.
120. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24(1):429–458.
121. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci.* mars 2007;8(3):171–81.
122. Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology.* janv 2009;56:112–21.
123. Lee MG. Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. *J Neurosci.* 13 juill 2005;25(28):6716–20.
124. Alam M, Gong H, Alam T, Jaganath R, McGinty D, Szymusiak R, et al. Sleep-waking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *J Physiol.* 2002;538(2):619–631.
125. Lee MG. Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. *J Neurosci.* 13 juill 2005;25(28):6716–20.
126. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral Correlates of Activity in Identified Hypocretin/Orexin Neurons. *Neuron.* juin 2005;46(5):787–98.
127. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51:243–266.
128. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J Biol Rhythms.* déc 2006;21(6):482–93.
129. Kilduff TS, Cauli B, Gerashchenko D. Activation of cortical interneurons during sleep: an anatomical link to homeostatic sleep regulation? *Trends Neurosci.* janv 2011;34(1):10–9.
130. Pal D, Mallick BN. Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. *Indian J Med Res.* 2007;125(6):721.
131. Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2015;38(4):615–44.
132. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science.* 1990;247(4945):975–8.
133. Silver R, LeSauter J, Tresco P, Lehman M. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature.* 1996;382(6594):810–3.
134. Shechter A, O’Keefe M, Roberts AL, Zammit GK, RoyChoudhury A, St-Onge M-P. Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 1 nov 2012;303(9):R883–9.
135. Czeisler CA. Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science.* 25 juin 1999;284(5423):2177–81.
136. Berson D, Dunn F, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295(5557):1070–3.
137. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res.* 1996;73:125–30.
138. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383–410.

139. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr.* août 2016;116(03):434-42.
140. Kalsbeek A, Van Heerikhuize JJ, Wortel J, Buijs RM. A Diurnal Rhythm of Stimulatory Input to the Hypothalamo–Pituitary–Adrenal System as Revealed by Timed Intrahypothalamic Administration of the Vasopressin V1Antagonist. *J Neurosci.* 1996;16(17):5555–5565.
141. Buhr ED, Yoo S-H, Takahashi JS. Temperature as a Universal Resetting Cue for Mammalian Circadian Oscillators. *Science.* 15 oct 2010;330(6002):379-85.
142. Dematteis M, Pennel L. Théories neurobiologiques de l’addiction. In: *Traité d’addictologie - 2ème édition.* Lavoisier. 2016. p. 56-71.
143. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1403–1413.
144. Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(4):606–a.
145. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47(6):419.
146. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):373–390.
147. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(1):523–528.
148. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159(10):1642–1652.
149. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(3):321–352.
150. Lacey MG, Mercuri NB, North RA. Two cell types in rat substantia nigra zona compacta distinguished by membrane properties and the actions of dopamine and opioids. *J Neurosci.* 1989;9(4):1233–1241.
151. McClure SM, Daw ND, Read Montague P. A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci.* août 2003;26(8):423-8.
152. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol.* 1998;80(1):1–27.
153. Sutton MA, Beninger RJ. Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;144(2):95–110.
154. Zahm DS. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):85–105.
155. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR. Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci.* 2001;21(8):2793–2798.
156. Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci.* 2003;23(36):11461–11468.
157. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2004;27(8):765-76.

158. Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*. 1999;89(3):637–641.
159. Sellings LH, Clarke PB. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J Neurosci*. 2003;23(15):6295–6303.
160. Di Ciano P, Everitt BJ. Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(3):341–360.
161. Di Ciano P, Cardinal RN, Cowell RA, Little SJ, Everitt BJ. Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of pavlovian approach behavior. *J Neurosci*. 2001;21(23):9471–9477.
162. Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci*. 2000;20(19):7489–7495.
163. Cheng JJ, de Bruin JPC, Feenstra MGP. Dopamine efflux in nucleus accumbens shell and core in response to appetitive classical conditioning. *Eur J Neurosci*. sept 2003;18(5):1306–14.
164. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217.
165. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Am Assoc Adv Sci*. 1997;275(5306):1593–9.
166. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(3):199.
167. Koob GF. Theoretical Frameworks and Mechanistic Aspects of Alcohol Addiction: Alcohol Addiction as a Reward Deficit Disorder. In: Sommer WH, Spanagel R, éditeurs. *Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 3–30. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/7854_2011_129
168. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(2):97–129.
169. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the Brain Antireward System. *Annu Rev Psychol*. janv 2008;59(1):29–53.
170. Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 12 oct 2008;363(1507):3113–23.
171. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*. 1974;81(2):119.
172. Nader MA, Morgan D, Gage HD, Nader SH, Calhoun TL, Buchheimer N, et al. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci*. août 2006;9(8):1050–6.
173. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome. *Nature*. 2001;409(6822):834.
174. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. juin 2004;9(6):557–69.
175. Volkow ND, Li T-K. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(12):963–970.
176. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci*. 13 sept 2011;108(37):15037–42.

177. Calhoon GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci.* 25 sept 2015;18(10):1394-404.
178. Hollon NG, Burgeno LM, Phillips PEM. Stress effects on the neural substrates of motivated behavior. *Nat Neurosci.* 25 sept 2015;18(10):1405-12.
179. Nestler EJ, Carlezon WA. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry.* juin 2006;59(12):1151-9.
180. Goldstein DS. Adrenal Responses to Stress. *Cell Mol Neurobiol.* nov 2010;30(8):1433-40.
181. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor [#] of *Nature*. *Stress.* sept 2012;15(5):472-8.
182. George O, Le Moal M, Koob GF. Allostasis and addiction: Role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol Behav.* avr 2012;106(1):58-64.
183. Logrip ML, Koob GF, Zorrilla EP. Role of Corticotropin-Releasing Factor in Drug Addiction: Potential for Pharmacological Intervention. *CNS Drugs.* avr 2011;25(4):271-87.
184. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol.* déc 2003;13(6):442-52.
185. Roberto M, Gilpin NW, Siggins GR. The Central Amygdala and Alcohol: Role of -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Neuropeptides. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 déc 2012;2(12):a012195-a012195.
186. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci.* août 2009;10(8):561-72.
187. van Huijstee AN, Mansvelder HD. Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Front Cell Neurosci.* 20 janv 2015;8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00466/abstract>
188. Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin J-P. Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(7):1724.
189. Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, Tassin J-P. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(19):7476-7481.
190. Tassin J-P, Lanteri C, Salomon L. Un nouveau concept explicatif de la pharmacodépendance : le découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. *médecine/sciences.* oct 2006;22(10):798-800.
191. Gonçalves J, Martins J, Baptista S, Ambrósio AF, Silva AP. Effects of drugs of abuse on the central neuropeptide Y system: NPY and drug abuse. *Addict Biol.* juill 2016;21(4):755-65.
192. Hirvonen J, Zanotti-Fregonara P, Umhau JC, George DT, Rallis-Frutos D, Lyoo CH, et al. Reduced cannabinoid CB1 receptor binding in alcohol dependence measured with positron emission tomography. *Mol Psychiatry.* août 2013;18(8):916-21.
193. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 16 sept 2015;16(10):579-94.
194. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):11-18.
195. Everitt BJ. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction. *Eur J Neurosci.* juill 2014;40(1):2163-82.

196. Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin J-P. Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1724.
197. Verheul, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(2):197-222.
198. Kasanetz F, Lafourcade M, Deroche-Gamonet V, Revest JM, Berson N, Balado E, et al. Prefrontal synaptic markers of cocaine addiction-like behavior in rats. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):729.
199. Hapfelmeier S, Lawson MAE, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, et al. Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science*. 25 juin 2010;328(5986):1705-9.
200. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2013;37(9):1946-54.
201. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. nov 2005;8(11):1481-9.
202. Taylor SB, Anglin JM, Paode PR, Riggert AG, Olive MF, Conrad CD. Chronic stress may facilitate the recruitment of habit- and addiction-related neurocircuitries through neuronal restructuring of the striatum. *Neuroscience*. nov 2014;280:231-42.
203. Zorrilla EP, Logrip ML, Koob GF. Corticotropin releasing factor: A key role in the neurobiology of addiction. *Front Neuroendocrinol*. avr 2014;35(2):234-44.
204. Tang Y-Y, Posner MI, Rothbart MK, Volkow ND. Circuitry of self-control and its role in reducing addiction. *Trends Cogn Sci*. août 2015;19(8):439-44.
205. Volkow ND, Baler RD. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci*. juin 2015;38(6):345-52.
206. Goldstein RZ, Craig AD (Bud), Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, et al. The Neurocircuitry of Impaired Insight in Drug Addiction. *Trends Cogn Sci*. sept 2009;13(9):372-80.
207. Moeller SJ, Konova AB, Parvaz MA, Tomasi D, Lane RD, Fort C, et al. Functional, Structural, and Emotional Correlates of Impaired Insight in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*. 1 janv 2014;71(1):61.
208. Koob GF. The dark side of emotion: The addiction perspective. *Eur J Pharmacol*. avr 2015;753:73-87.
209. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. août 2015;162(4):712-25.
210. Graybiel AM, Moratalla R, Robertson HA. Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(17):6912-6916.
211. Carlezon WA, Nestler E. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci*. 2002;25(12):610-615.
212. Lamy S, Thibault F. Neurobiologie et addictions. In: *Addictologie*. 2ème édition. Elsevier Masson; 2013. p. 29-36. (Abrégés).
213. Gillin JC, Lardon M, Ruiz C, Golshan S, Salin-Pascual R. Dose-Dependent Effects of Transdermal Nicotine on Early Morning Awakening and Rapid Eye Movement Sleep Time in Nonsmoking Normal Volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(4):264-7.
214. Davila DG, Hurt RD, Offord KP, Harris CD, Shepard Jr JW. Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):469-474.

215. Cohrs S, Rodenbeck A, Riemann D, Szagun B, Jaehne A, Brinkmeyer J, et al. Impaired sleep quality and sleep duration in smokers-results from the German Multicenter Study on Nicotine Dependence: Sleep in smokers. *Addict Biol.* mai 2014;19(3):486-96.
216. Branstetter SA, Horton WJ, Mercincavage M, Buxton OM. Severity of Nicotine Addiction and Disruptions in Sleep Mediated by Early Awakenings. *Nicotine Tob Res.* déc 2016;18(12):2252-9.
217. Zhang L. Cigarette Smoking and Nocturnal Sleep Architecture. *Am J Epidemiol.* 27 juill 2006;164(6):529-37.
218. Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev.* oct 2009;13(5):363-77.
219. Jaehne A, Unbehau T, Feige B, Lutz UC, Batra A, Riemann D. How smoking affects sleep: A polysomnographical analysis. *Sleep Med.* déc 2012;13(10):1286-92.
220. Hatsukami DK, Hughes JR, Pickens RW, Svikis D. Tobacco withdrawal symptoms: An experimental analysis. *Psychopharmacology (Berl).* oct 1984;84(2):231-6.
221. Hatsukami DK, Dahlgren L, Zimmerman R, Hughes JR. Symptoms of tobacco withdrawal from total cigarette cessation versus partial cigarette reduction. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;94(2):242-247.
222. Hatsukami DK, Hughes JR, Pickens RW. Blood nicotine, smoke exposure and tobacco withdrawal symptoms. *Addict Behav.* 1985;10(4):413-417.
223. Shiffman S, Paty JA, Gnys M, Kassel JD, Elash C. Nicotine withdrawal in chippers and regular smokers: Subjective and cognitive effects. *Health Psychol.* 1995;14(4):301-9.
224. Cummings KM, Giovino G, Jaén CR, Emrich LJ. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict Behav.* 1985;10(4):373-381.
225. Grove JR, Wilkinson A, Dawson B, Eastwood P, Heard P. Effects of exercise on subjective aspects of sleep during tobacco withdrawal. *Aust Psychol.* mars 2006;41(1):69-76.
226. Soldatos CR, Kales JD, Scharf MB, Bixler EO, Kales A. Cigarette smoking associated with sleep difficulty. *Science.* 1980;207:551-3.
227. Prosser GL, Bonnet MH, Berry RB, Dickel MJ. Effects of Abstinence From Smoking on Sleep and Daytime Sleepiness. *Chest.* avr 1994;105(4):1136-41.
228. Jaehne A, Unbehau T, Feige B, Cohrs S, Rodenbeck A, Schütz A-L, et al. Sleep changes in smokers before, during and 3 months after nicotine withdrawal: Smoking and sleep. *Addict Biol.* juill 2015;20(4):747-55.
229. Hughes JR, Hatsukami DK, Pickens RW, Krahn D, Malin S, Luknic A. Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome. *Psychopharmacology (Berl).* 1984;83(1):82-87.
230. Gross J, Stitzer ML. Nicotine replacement: ten-week effects on tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;98(3):334-341.
231. Effectiveness of a Nicotine Patch in Helping People Stop Smoking - Results of a Randomized Trial in General-Practice. *BMJ.* 1993;306:1304-8.
232. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ.* 5 août 1995;311(7001):363-6.
233. Hurt RD. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA J Am Med Assoc.* 23 févr 1994;271(8):595-600.

234. Jorenby DE, Hatsukami DK, Smith SS, Fiore MC, Allen S, Jensen J, et al. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. 14 nov 1996;128(2):130-8.
235. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, McNeil JJ. Predictors and timing of adverse experiences during transdermal nicotine therapy. *Drug Saf*. 1999;20(6):545-555.
236. Wetter DW, Fiore MC, Baker TB, Young TB. Tobacco Withdrawal and Nicotine Replacement Influence Objective Measures of Sleep. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63(4):658-67.
237. Staner L, Luthringer R, Dupont C, Aubin H, Lagrue G. Sleep effects of a 24-h versus a 16-h nicotine patch: A polysomnographic study during smoking cessation. *Sleep Med*. mars 2006;7(2):147-54.
238. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract*. déc 2016;11(1). Disponible sur: <http://ascpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13722-016-0056-7>
239. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev*. déc 2014;18(6):477-87.
240. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review: Polysomnographic Changes in Substance Use. *Am J Addict*. oct 2015;24(7):590-8.
241. Roehrs TA, Roth T. Sleep Disturbance in Substance Use Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2015;38(4):793-803.
242. Angarita GA, Canavan SV, Forselius E, Bessette A, Morgan PT. Correlates of polysomnographic sleep changes in cocaine dependence: Self-administration and clinical outcomes. *Drug Alcohol Depend*. oct 2014;143:173-80.
243. Morgan PT, Malison RT. Cocaine and Sleep: Early Abstinence. *Sci World J*. 2007;7:223-30.
244. Valladares EM, Irwin MR. Polysomnographic Sleep Dysregulation in Cocaine Dependence. *Sci World J*. 2007;7:213-6.
245. Morgan PT, Pace-Schott EF, Sahul ZH, Coric V, Stickgold R, Malison RT. Sleep, sleep-dependent procedural learning and vigilance in chronic cocaine users: Evidence for occult insomnia. *Drug Alcohol Depend*. mai 2006;82(3):238-49.
246. Karila L, Lépine J-P, Coscas S, Beck F, Reynaud M. Cocaïne et autres substances. In: *Addictologie*. 2ème édition. Elsevier Masson; 2013. p. 234-49.
247. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Lisboa). The state of the drugs problem in the Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2012.
248. Ecstasy et amphétamine - Synthèse des connaissances - OFDT. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/ecstasy-et-amphetamine/>
249. Randall S, Johanson C-E, Tancer M, Roehrs T. Effects of acute 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on sleep and daytime sleepiness in MDMA users: a preliminary study. *Sleep*. 2009;32(11):1513-9.
250. Berro LF, Andersen ML, Tufik S, Howell LL. Actigraphy-based sleep parameters during the reinstatement of methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2016;24(2):142-6.
251. McCann UD, Peterson SC, Ricaurte GA. The effect of catecholamine depletion by alpha-methyl-para-tyrosine on measures of cognitive performance and sleep in abstinent MDMA users. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1695-1706.

252. Kuypers KPC, Wingen M, Samyn N, Limbert N, Ramaekers JG. Acute effects of nocturnal doses of MDMA on measures of impulsivity and psychomotor performance throughout the night. *Psychopharmacology (Berl)*. 13 avr 2007;192(1):111-9.
253. McCann UD, Ricaurte GA. Effects of ($\pm$) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on Sleep and Circadian Rhythms. *Sci World J*. 2007;7:231-8.
254. Watson R, Hartmann E, Schildkraut JJ. Amphetamine withdrawal: affective state, sleep patterns, and MHPG excretion. *Am J Psychiatry*. 1972;129(3):263-269.
255. Gossop M, Bradley BP, Brewis RK. Amphetamine withdrawal and sleep disturbance. *Drug Alcohol Depend*. 1982;10:177-83.
256. Allen RP, McCann UD, Ricaurte GA. Persistent effects of ($\pm$) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on human sleep. *Sleep*. 1993;16(6):560-564.
257. Ricaurte GA, McCann UD. Experimental Studies on 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « ECSTASY ») and its Potential to Damage Brain Serotonin Neurons. *Neurotox Res*. 2001;3(85-99).
258. Ardani AR, Saghebi SA, Nahidi M, Zeynalian F. Does abstinence resolve poor sleep quality in former methamphetamine dependents? *Sleep Sci*. juill 2016;9(3):255-60.
259. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126:1252-70.
260. Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Sanchez C, Daniele P, Shiromani PJ. Anandamide enhances extracellular levels of adenosine and induces sleep: an in vivo microdialysis study. *Sleep*. 2003;26(8):943-7.
261. Bolla K, Eldreth D, Matochik J, Cadet J. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage*. juin 2005;26(2):480-92.
262. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage*. nov 2004;23(3):914-20.
263. Muzur A, Pace-Schott EF, Hobson JA. The prefrontal cortex in sleep. *Trends Cogn Sci*. 2002;6(11):475-481.
264. Drummond SP., Smith MT, Orff HJ, Chengazi V, Perlis ML. Functional imaging of the sleeping brain: review of findings and implications for the study of insomnia. *Sleep Med Rev*. juin 2004;8(3):227-42.
265. Chuah YML, Venkatraman V, Dinges DF, Chee MWL. The Neural Basis of Interindividual Variability in Inhibitory Efficiency after Sleep Deprivation. *J Neurosci*. 5 juill 2006;26(27):7156-62.
266. Grant C, Valentine A, Hollister L. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication.
267. Gillin JC, Pulvirenti L, Withers N, Golshan S, Koob GF. The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1994;35(11):843-9.
268. Centonze D, Picconi B, Baunez C, Borrelli E, Pisani A, Bernardi G, et al. Cocaine and amphetamine depress striatal GABAergic synaptic transmission through D2 dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(2):164-175.
269. Doherty M, Gratton A. Differential involvement of ventral tegmental GABAA and GABAB receptors in the regulation of the nucleus accumbens dopamine response to stress. *Brain Res*. mai 2007;1150:62-8.
270. Barrett AC. Effect of GABA Agonists and GABA-A Receptor Modulators on Cocaine- and Food-Maintained Responding and Cocaine Discrimination in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 26 mai 2005;315(2):858-71.

271. Haney M, Hart CL, Foltin RW. Effects of baclofen on cocaine self-administration: opioid-and nonopioid-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(8):1814.
272. Roberts DCS. Preclinical evidence for GABAB agonists as a pharmacotherapy for cocaine addiction. *Physiol Behav*. sept 2005;86(1-2):18-20.
273. Weerts EM, Froestl W, Griffiths RR. Effects of GABAergic modulators on food and cocaine self-administration in baboons. *Drug Alcohol Depend*. déc 2005;80(3):369-76.
274. Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K, et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction*. 2003;98(11):1625-1632.
275. González G, Desai R, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K, et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend*. févr 2007;87(1):1-9.
276. Brodie JD, Figueroa E, Dewey SL. Treating cocaine addiction: From preclinical to clinical trial experience with γ -vinyl GABA. *Synapse*. 1 déc 2003;50(3):261-5.
277. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ, et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*. 2005;100(s1):68-77.
278. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. 1 juill 2009;104(7):1085-99.
279. Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research: MDMA/ECSTASY: 25-YEAR EMPIRICAL RESEARCH REVIEW. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. juill 2013;28(4):289-307.
280. Urbano FJ, Bisagno V, González B, Celeste Rivero-Echeto M, Muñiz JA, Luster B, et al. Pedunculopontine arousal system physiology—Effects of psychostimulant abuse. *Sleep Sci*. nov 2015;8(3):162-8.
281. Lipinska G, Timol R, Thomas KGF. The implications of sleep disruption for cognitive and affective processing in methamphetamine abuse. *Med Hypotheses*. déc 2015;85(6):914-21.
282. Taurah L, Chandler C, Sanders G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2014;231(4):737-51.
283. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *The Lancet*. 1998;352(9138):1433-1437.
284. Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *the lancet*. 2001;358(9296):1864-1869.
285. Verkes RJ, van Gerven JMA, Gijsman HJ, Pieters MSM, Cohen AF. Long-term effects of ecstasy use. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:161.
286. McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [^{11}C] McN5652 and [^{11}C] DASB. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1741-1750.
287. Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, et al. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity—a positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse*. 1998;29(2):183-192.
288. Szabo Z, McCann UD, Wilson AA, Scheffel U, Owonikoko T, Mathews WB, et al. Comparison of (+)-11C-McN5652 and 11C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *J Nucl Med*. 2002;43(5):678-692.

289. Gourier-Fréry C, Chan-Chee C, Léger D. Insomnie, fatigue et somnolence : prévalence et état de santé associé, déclarés par les plus de 16 ans en France métropolitaine. Données ESPS 2008. *Bull Epidemiol Hebdom.* 2008;44:502-9.
290. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 20 févr 2013;309(7):706.
291. Yoshioka E, Saijo Y, Kita T, Satoh H, Kawaharada M, Fukui T, et al. Gender differences in insomnia and the role of paid work and family responsibilities. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* avr 2012;47(4):651-62.
292. Allaert F-A, Urbinelli R. Sociodemographic profile of insomniac patients across national surveys. *CNS Drugs.* 2004;18(1):3-7.
293. Khaled SM, Bulloch AG, Williams JVA, Hill JC, Lavorato DH, Patten SB. Persistent heavy smoking as risk factor for major depression (MD) incidence – Evidence from a longitudinal Canadian cohort of the National Population Health Survey. *J Psychiatr Res.* avr 2012;46(4):436-43.
294. Walker MP. The Role of Sleep in Cognition and Emotion. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2009;1156(1):168-97.
295. Maquet P. The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science.* 2 nov 2001;294(5544):1048-52.
296. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(10):747-753.
297. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 10 oct 2010 [cité 11 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn2762>
298. Léger D, Richard J-B, Godeau E, Beck F. La chute du temps de sommeil au cours de l'adolescence: résultats de l'enquête HBSC 2010 menée auprès des collégiens. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;44:515-517.
299. Wolfson AR, Carskadon MA, Acebo C, Seifer R, Fallone G, Labyak SE, et al. Evidence for the validity of a sleep habits survey for adolescents. *Sleep.* 2003;26(2):213-6.
300. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* déc 2011;59(6):409-22.
301. Beck F, Richard J-B, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85ans). *Rev Neurol (Paris).* déc 2013;169(12):956-64.
302. Nkire N, Ekwegbalu UO, Iro C, O'Connor J. Subjective sleep complaints in patients attending a substance use disorder clinic. 2013; Disponible sur: <http://hse.aws.openrepository.com/hse/bitstream/10147/266455/1/Article6789.pdf>
303. Teplin D, Raz B, Daiter J, Varenbut M, Tyrrell M. Screening for Substance Use Patterns among Patients Referred for a Variety of Sleep Complaints. *Am J Drug Alcohol Abuse.* janv 2006;32(1):111-20.
304. Ogeil RP, Rajaratnam SMW, Phillips JG, Redman JR, Broadbear JH. Ecstasy use and self-reported disturbances in sleep: ECSTASY AND SLEEP DISTURBANCE. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* oct 2011;26(7):508-16.
305. Ogeil RP, Rajaratnam SMW, Broadbear JH. Male and female ecstasy users: Differences in patterns of use, sleep quality and mental health outcomes. *Drug Alcohol Depend.* sept 2013;132(1-2):223-30.
306. Ogeil RP, Phillips JG, Rajaratnam SMW, Broadbear JH. Risky drug use and effects on sleep quality and daytime sleepiness: Alcohol, Cannabis Use and Sleep. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* sept 2015;30(5):356-63.

307. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract.* déc 2016;11(1). Disponible sur: <http://ascpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13722-016-0056-7>
308. Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(3):393-402.
309. Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, Huestis MA, Heishman SJ, Dermand JC, et al. Cannabis Withdrawal Among Non-Treatment-Seeking Adult Cannabis Users*. *Am J Addict.* janv 2006;15(1):8-14.
310. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions: les liaisons dangereuses. *L'Encéphale.* 2016;42:S18-S22.
311. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Jama.* 1990;264(19):2511-2518.
312. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance Misuse in Patients with Schizophrenia *Epidemiology and Management. Drugs.* 2002;62(5):743-55.
313. Bence C, Rolland B, Cottencin O. Les comorbidités dans l'adolescence. 2014 p. 127-50. (Addiction et comorbidités).
314. Adida M, Kaladjian A, Fakra E, Belzeaux R, Azorin JM. Troubles affectifs et comorbidités addictives en dehors de l'alcool. *L'Encéphale.* 2014;40:8-13.
315. Brown SA. Stigma towards Marijuana Users and Heroin Users. *J Psychoactive Drugs.* 27 mai 2015;47(3):213-20.
316. van Boekel LC, Brouwers EPM, van Weeghel J, Garretsen HFL. Stigma among health professionals towards patients with substance use disorders and its consequences for healthcare delivery: Systematic review. *Drug Alcohol Depend.* juill 2013;131(1-2):23-35.
317. Buysse DJ, Reynolds CFI, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* mai 1989;28:193-213.
318. Anseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, et al. A French translation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale for craving in alcohol-dependent patients: A validation study in Belgium, France, and Switzerland. *Eur Addict Res.* 2000;6(2):51-56.
319. Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. Validity of the 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire in treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res.* 1 mai 2010;12(5):500-7.
320. Karila L, Seringe E, Benyamina A, Reynaud M. The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire-Brief. *Curr Pharm Des.* 2011;17(14):1369-1375.
321. Chauchard E, Goutaudier N, Heishman SJ, Gorelick DA, Chabrol H. Validation of the French Version of the Marijuana Craving Questionnaire (MCQ) Generates a Two-Factor Model. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2 janv 2015;41(1):82-7.
322. Auriacombe M, Debrabant R, Kervran C, Serre F, Taillard J, Philip P, et al. Addiction et troubles du sommeil : craving, rythmes circadiens. Une mise au point. *Médecine Sommeil.* sept 2016;13(3):91-9.
323. Doneh B. Epworth Sleepiness Scale: *Occup Med.* août 2015;65(6):508-508.
324. Organization WH, others. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group. 1998; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/108151>

325. HAS. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. 2007 Juin. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
326. HAS. Éducation thérapeutique du patient Comment la proposer et la réaliser ? 2007.
327. De Koninck J, Billiard M. Hygiène du sommeil et traitements comportementaux de l'insomnie. In: Le sommeil normal et sa pathologie. Masson. 1994. p. 208-15.
328. Marcus BH, Albrecht AE, Niaura RS, Abrams DB, Thompson PD. Usefulness of physical exercise for maintaining smoking cessation in women. *Am J Cardiol*. 1991;68:406-7.
329. Marcus BH, Albrecht AE, Niaura RS, Taylor ER, Simkin LR, Feder SI, et al. Exercise enhances the maintenance of smoking cessation in women. *Addict Behav*. 1995;20(1):87-92.
330. Marcus B, Lewis B, Hogan J, King T, Albrecht A, Bock B, et al. The efficacy of moderate-intensity exercise as an aid for smoking cessation in women: A randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 1 déc 2005;7(6):871-80.
331. Martin JE, Calfas KJ, Patten CA, Polarek M, Hofstetter CR, Noto J, et al. Prospective evaluation of three smoking interventions in 205 recovering alcoholics: one-year results of Project SCRAP-Tobacco. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65(1):190.
332. Sinyor D, Brown T, Rostant L, Seraganian P. The role of a physical fitness program in the treatment of alcoholism. *J Stud Alcohol*. 1982;43(3):382-6.
333. Collingwood TR, Reynolds R, Kohl HW, Smith W, Sloan S. Physical Fitness Effects on Substance Abuse Risk Factors and Use Patterns. *J Drug Educ*. mars 1991;21(1):73-84.
334. Collingwood TR, Sunderlin J, Kohl III HW. The use of a staff training model for implementing fitness programming to prevent substance abuse with at-risk youth. *Am J Health Promot*. 1994;9(1):20-23.
335. Frankel A, Murphy J. Physical fitness and personality in alcoholism. *Q J Stud Alcohol*. 1974;35(4):1272-8.
336. Palmer JA, Palmer LK, Michiels K, Thigpen B. Effects of type of exercise on depression in recovering substance abusers. *Percept Mot Skills*. 1995;80(2):523-530.
337. Palmer J, Vacc N, Epstein J. Adult inpatient alcoholics: physical exercise as a treatment intervention. *J Stud Alcohol*. 1988;49(5):418-421.
338. Bock BC, Marcus BH, King TK, Borrelli B, Roberts MR. Exercise effects on withdrawal and mood among women attempting smoking cessation. *Addict Behav*. 1999;24(3):399-410.
339. Kawachi I, Troisi RJ, Rotnitzky AG, Coakley EH, Colditz GA. Can physical activity minimize weight gain in women after smoking cessation? *Am J Public Health*. 1996;86(7):999-1004.
340. Taylor CB, Sallis JF, Needle R. The relation of physical activity and exercise to mental health. *Public Health Rep*. 1985;100(2):195.
341. Martin CK, Church TS, Thompson AM, Earnest CP, Blair SN. Exercise Dose and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 9 févr 2009;169(3):269.
342. Youngstedt S. Effects of exercise on sleep. *Clinical Sports Medicine* 2005. *Clin Sports Med*. 2005;24(2):355-65.
343. Cowan J, Devine C. Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite*. janv 2008;50(1):33-42.
344. Hodgkins CC, Cahill KS, Seraphine AE, Frostpineda K, Gold MS. Adolescent Drug Addiction Treatment and Weight Gain. *J Addict Dis*. 29 juill 2004;23(3):55-65.
345. Hodgkins CC, Jacobs W, Gold MS. Weight gain after adolescent drug addiction treatment and supervised abstinence. *Psychiatr Ann*. 2003;33:112-6.

346. Crews DJ, Landers DM. A meta-analytic review of aerobic fitness and reactivity to psychosocial stressors. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(5):114-20.
347. Rejeski WJ, Gregg E, Thompson A, Berry M. The effects of varying doses of acute aerobic exercise on psychophysiological stress responses in highly trained cyclists. *J Sport Exerc Psychol.* 1991;13(2):188-199.
348. Breus M, O'Connor P. Exercise induced anxiolysis: a test of the "time out" hypothesis in high-anxious females. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1107-12.
349. Ussher M, Sampuran AK, Doshi R, West R, Drummond DC. Acute effect of a brief bout of exercise on alcohol urges. *Addiction.* déc 2004;99(12):1542-7.
350. Washton AM. Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors. *J Stud Alcohol.* 1986;47(3):260-261.
351. Katagiri R, Asakura K, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S, others. Low intake of vegetables, high intake of confectionary, and unhealthy eating habits are associated with poor sleep quality among middle-aged female Japanese workers. *J Occup Health.* 2014;56(5):359-368.
352. Phillips F, Crisp AH, McGuinness B, Kalucy EC, Chen CN, Koval J, et al. Isocaloric diet changes and electroencephalographic sleep. *The Lancet.* 1975;306(7938):723-725.
353. Yajima K, Seya T, Iwayama K, Hibi M, Hari S, Nakashima Y, et al. Effects of nutrient composition of dinner on sleep architecture and energy metabolism during sleep. *J Nutr Sci Vitaminol Tokyo.* 2014;60(2):114-21.
354. Porter J, Horne J. Bed-time food supplements and sleep: effects of different carbohydrate levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;51(4):426-33.
355. Kwan R, Thomas S, Mir M. Effects of a Low Carbohydrate Isoenergetic Diet on Sleep Behavior and Pulmonary Functions in Healthy Female Adult Humans. *J Nutr.* 1986;116(12):2393-402.
356. St-Onge M-P, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, RoyChoudhury A, et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr.* 1 août 2011;94(2):410-6.
357. Crispim CA, Zimberg IZ, dos Reis BG, Diniz RM, Tufik S, de Mello MT. Relationship between Food Intake and Sleep Pattern in Healthy Individuals. *J Clin Sleep Med.* 15 déc 2011; Disponible sur: <http://www.aasmnet.org/jcsm/ViewAbstract.aspx?pid=28375>
358. St-Onge M-P, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr Int Rev J.* 1 sept 2016;7(5):938-49.
359. Afaghi A, O'Connor H, Chow CM. Acute effects of the very low carbohydrate diet on sleep indices. *Nutr Neurosci.* août 2008;11(4):146-54.
360. Lin H-H, Tsai P-S, Fang S-C, Liu J-F. Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(2):169-174.
361. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry.* 2008;8(Suppl 1):S5.
362. Kelly G. Folate: supplemental forms and therapeutic applications. *Altern Med Rev.* 1998;(3):208-20.
363. Howatson G, Bell PG, Tallent J, Middleton B, McHugh MP, Ellis J. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr.* déc 2012;51(8):909-16.
364. Jacobson E. Progressive relaxation. University of Chicago Press; 1938.
365. Schultz JH. Le training autogène. Presses universitaires de France; 1965.
366. Ong JC, Shapiro SL, Manber R. Combining Mindfulness Meditation with Cognitive-Behavior Therapy for Insomnia: A Treatment-Development Study. *Behav Ther.* juin 2008;39(2):171-82.

367. Morin CM. Psychological and Behavioral Treatments for Insomnia I : Approaches and Efficacy. In: Principles and Practice of Sleep Medicine Expert Consult Premium. Elseviers Saunders. 2011. p. 866-83.
368. Geer JH, Katkin ES. Treatment of insomnia using a variant of systematic desensitization. *J Abnorm Psychol.* 1966;71(3):161.
369. Bootzin RR. A stimulus control treatment for insomnia. *Proc Am Psychol Assoc.* 1972;395-6.
370. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie. avr* 2015;61(2-3):77-84.
371. Ladouceur R, Gros-Louis Y. L'insomnie : Traitement comportemental. In: Presses universitaires du Québec. Québec: Sillery; 1984.
372. Harvey A. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther.* 2002;40:869-93.
373. Frankl VE. Paradoxical intention: A logotherapeutic technique. *American Journal of Psychotherapy.* *Am J Psychother.* 1960;14:520-35.
374. Epsie CE. The psychological treatment of insomnia. In Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1991.
375. Glovinsky PG, Spielman AJ. Sleep restriction therapy. In: Cases studies in insomnia. Plenum Medical Book Company. New York: P. Hauri; 1991. p. 49-64.
376. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger J. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep.* 2006;29:1398-414.
377. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(8):1172.
378. Murtagh DR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. American Psychological Association; 1995. Disponible sur: <http://psycnet.apa.org/journals/ccp/63/1/79/>
379. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):5-11.
380. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol.* 2006;25(1):3-14.
381. Morin CM, Hauri P, Espie C, Spielman AJ. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 1999;22:1134-56.
382. Nowell P, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew M, Reynolds CFI, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA J Am Med Assoc.* 1997;278(24):2170-7.
383. Morin CM, Stone J, MacDonald K, Jones S. Psychological management of insomnia: a clinical replication series with 100 patients. *Behav Ther.* 1994;25:291-309.
384. Espie C, Inglis SJ, Tessier S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther.* 2001;39:45-60.
385. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;281(11):991-9.
386. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. Stimulus control instructions. In: Case studies in insomnia. Plenum Press. New York: Hauri P; 1991. p. 19-28.
387. Perlis M, Aloia MS, Millikan A, Boehmler J. Behavioral treatment of insomnia: a clinical case series study. *J Behav Med.* 2000;(23):149-61.

388. Ouellet M-C, Morin CM. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Associated With Traumatic Brain Injury: A Single-Case Experimental Design. *Arch Phys Med Rehabil.* déc 2007;88(12):1581-92.
389. Germain A, Shear MK, Hall M, Buysse DJ. Effects of a brief behavioral treatment for PTSD-related sleep disturbances: A pilot study. *Behav Res Ther.* mars 2007;45(3):627-32.
390. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther.* 2007;38(1):49-57.
391. Miller WR, Rollnick S. La méthode de l'entretien motivationnel. In: *L'entretien motivationnel Aider la personne à engager le changement*. 2ème édition. InterEditions; 2013. p. 26-42.
392. Miller WR, Yahne CE, Moyers TB, Martinez J, Pirritano M. A Randomized Trial of Methods to Help Clinicians Learn Motivational Interviewing. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72(6):1050-62.
393. Keeley R, Brody D, Burke BL. Cluster-randomized trial of teaching primary care clinicians motivational interviewing to improve depression treatment. *Unpubl Manuscr.* 2012;
394. Lundahl BW, Kunz C, Brownell C, Tollefson D, Burke BL. A Meta-Analysis of Motivational Interviewing: Twenty-Five Years of Empirical Studies. *Res Soc Work Pract.* mars 2010;20(2):137-60.
395. Lundahl B, Burke BL. The effectiveness and applicability of motivational interviewing: a practice-friendly review of four meta-analyses. *J Clin Psychol.* nov 2009;65(11):1232-45.
396. Lundahl B, Moleni T, Burke BL, Butters R, Tollefson D, Butler C, et al. Motivational interviewing in medical care settings: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns.* nov 2013;93(2):157-68.
397. Ferguson CJ, Brannick MT. Publication bias in psychological science: Prevalence, methods for identifying and controlling, and implications for the use of meta-analyses. *Psychol Methods.* 2012;17(1):120-8.
398. Keeley R, Thomas M, Brody D, Burke B. Motivational interviewing for depression in primary care: training and pilot outcomes. *Proceedings of the North American Primary Care Research Group (NAPCRG) conference*; 2011.
399. Stotts AL, Schmitz JM, Rhoades HM, Grabowski J. Motivational interviewing with cocaine-dependent patients: A pilot study. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(5):858.
400. Stein MD, Herman DS, Anderson BJ. A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *J Subst Abuse Treat.* janv 2009;36(1):118-25.
401. Huang Y-S, Tang T-C, Lin C-H, Yen C-F. Effects of Motivational Enhancement Therapy on Readiness to Change MDMA and Methamphetamine Use Behaviors in Taiwanese Adolescents. *Subst Use Misuse.* 8 févr 2011;46(4):411-6.
402. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006936.pub3>
403. Abbott SM, Zee PC. Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder. *Sleep Med Clin.* déc 2015;10(4):517-22.
404. Figueiro MG, Plitnick B, Rea MS. The effects of chronotype, sleep schedule and light/dark pattern exposures on circadian phase. *Sleep Med.* déc 2014;15(12):1554-64.
405. Penders T, Stanciu C, Schoemann A, Ninan P, Bloch R, Saeed S. Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(5).

406. Escames G, Acuna-Castroviejo D. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;48(5):245-54.
407. HAS. Quelle place pour lamélatonine dansle traitement de l'insomnie ? 2009 nov.
408. Golombek DA, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *Eur J Pharmacol*. sept 2015;762:42-8.
409. INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris: INSERM; 2012 p. 586. Report No.: Expertise collective.
410. Hoyer D, Jacobson LH. Orexin in sleep, addiction and more: Is the perfect insomnia drug at hand? *Neuropeptides*. déc 2013;47(6):477-88.
411. Black SW, Morairty SR, Fisher SP, Chen T-M, Warriar DR, Kilduff TS. Almorexant Promotes Sleep and Exacerbates Cataplexy in a Murine Model of Narcolepsy. *Sleep*. mars 2013;36(3):325-36.
412. Desir D, Cauter EV, L'Hermite M, Refetoff S, Jadot C, Caudriez A, et al. Effects of "jet lag" on hormonal patterns. III. Demonstration of an intrinsic circadian rhythmicity in plasma prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(5):849-857.

Nom, prénom du candidat : Moreau Mylène

CONCLUSIONS

Un sommeil de bonne qualité constitue un facteur important de protection de l'état de santé. Inversement, des perturbations du sommeil peuvent être responsables de conséquences négatives sur le fonctionnement de l'organisme et du psychisme. Parmi les perturbateurs potentiels, on retrouve la consommation de substances, pouvant se décliner d'un usage récréationnel à une addiction.

Sommeil et addictions développent des liens bidirectionnels, notamment au niveau neurophysiologique. Selon les données actuelles, sommeil et addictions ont des bases neurobiologiques communes. Les troubles du sommeil semblent favoriser la consommation de substances dans une volonté d'automédication (à visée hypnotique, ou stimulante afin de pallier à la somnolence diurne secondaire), et d'un autre côté les substances addictives altèrent la balance homéostatique des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil (acétylcholine, dopamine, noradrénaline, sérotonine, orexine, GABA).

Il a été démontré que les troubles du sommeil favorisent la rechute, notamment via le craving qu'ils engendrent au lendemain d'une nuit de mauvaise qualité. Afin d'illustrer ce propos, nous avons conduit une enquête observationnelle entre mai 2016 et juillet 2017 dans deux unités d'hospitalisation complète en addictologie à Clermont Ferrand (unité Gravenoire) et à Lyon (unité A2). Nous avons évalué la présence ou non de troubles du sommeil chez les patients hospitalisés pour sevrage d'un ou plusieurs produits à l'aide du PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), ainsi que leur craving pour les différentes substances qu'ils consommaient (alcool, tabac, cocaïne et cannabis). 86,4% des patients inclus présentaient une altération de leur qualité de sommeil, toute addiction confondue. Plus le nombre de substances consommées s'élevaient, plus les troubles du sommeil étaient importants. Les sujets présentant des troubles du sommeil (PSQI strictement supérieur à 5) avaient des scores de craving plus élevés que ceux ayant un sommeil satisfaisant pour les personnes consommant de l'alcool et du tabac. Tous les sujets consommateurs de cocaïne ou de cannabis avaient un sommeil altéré. Les résultats de cette étude descriptive manquent de puissance, mais ils décrivent un lien entre craving et troubles du sommeil déjà mis en évidence dans la littérature.

Nous nous sommes intéressés à l'effet du tabac, de la cocaïne, des amphétamines et du cannabis sur le sommeil. Les trois premiers sont des psychostimulants et ont un fort pouvoir éveillant. Ils retardent l'endormissement et réduisent le temps de sommeil total. La nicotine induit un réveil plus matinal. La cocaïne et les amphétamines entraînent une superficialisation du sommeil. Le cannabis diminue

la latence d'endormissement et est associé à un sommeil plus profond lors d'une consommation occasionnelle. Le sevrage en psychostimulant est marqué par une latence d'endormissement diminuée les premiers jours, contrairement au sevrage en cannabis qui entraîne un endormissement plus long. Le sevrage de ces substances est associé à un rebond du stade de sommeil diminué voire disparu lors de la consommation chronique : le sommeil paradoxal, pouvant parfois induire des rêves étranges. La qualité du sommeil s'améliore au fil du sevrage.

Nous proposons une prise en charge adaptée des troubles du sommeil chez les sujets dépendants sous le nom de REM 3S. Tout d'abord, **Repérer** les troubles du sommeil grâce au PSQI, à l'ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) et à l'agenda de sommeil. **Eduquer** le patient à une bonne hygiène de sommeil, seul ou en groupe, grâce à des techniques cognitivo-comportementales : règles d'hygiène de sommeil et de veille, méthodes de relaxation, désensibilisation, contrôle du stimulus, restructuration cognitive, intention paradoxale, restriction du temps passé au lit. La prescription d'hypnotique ne rentre pas dans notre prise en charge. **Motiver** le patient, notamment sur le plan addictologique, grâce à la technique de l'entretien motivationnel. Nous proposons aussi une reSynchronisation du rythme veille/sommeil du sujet sur **3** semaines (protocoles déjà validés), au domicile ou en hospitalisation, en mettant en application des règles strictes d'hygiène de sommeil et de veille, en s'aidant notamment de la luminothérapie, ou thérapie d'exposition à la lumière. Nous proposons ensuite une **Stabilisation** du rythme pendant **3** mois, puis un **Suivi** pendant **3** ans (pas de protocole validé pour le moment).

Un protocole associant sevrage hospitalier d'une ou plusieurs substances et resynchronisation serait intéressant à mettre en place afin d'observer l'évolution de la qualité de sommeil et des caractéristiques de l'addiction (craving, temps passé sans consommer) au long cours.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président

Signature

Pr Nicolas FRANCK

CH Le Vinatier «SUR-CL3R»

Centre référent lyonnais en réhabilitation
et en remédiation cognitive

4, rue Jean Sarrazin - 69008 LYON

Tél. 04 26 73 85 33

Vu :

Pour le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

★ **Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **07 SEP. 2017**

MOREAU Mylène :

Sommeil et Addictions : des interactions bidirectionnelles. Analyse de l'impact de certaines substances (tabac, cannabis, cocaïne, amphétamines) et proposition de prise en charge

RESUME

Un sommeil de bonne qualité constitue un facteur important de protection de l'état de santé. Inversement, des perturbations du sommeil peuvent être responsables de conséquences négatives sur le fonctionnement de l'organisme et du psychisme. Parmi les perturbateurs potentiels, on retrouve la consommation de substances, pouvant se décliner d'un usage récréationnel à une addiction.

Sommeil et addictions développent des liens bidirectionnels, notamment au niveau neurophysiologique, clinique et épidémiologique.

Nous nous sommes intéressés à l'effet du tabac, du cannabis, de la cocaïne et des amphétamines sur le sommeil.

Nous proposons une prise en charge adaptée des troubles du sommeil chez les sujets dépendants sous le nom de REM 3S : **R**épérer les troubles du sommeil, **E**duquer le patient à une hygiène correcte de sommeil grâce à des méthodes cognitivo-comportementales, et **M**otiver le patient dans sa démarche grâce à l'entretien motivationnel. Parallèlement, nous proposons une **r**esynchronisation du rythme veille/sommeil pendant **3** semaines (protocole utilisé en routine), une **S**tabilisation du rythme pendant **3** mois, puis un **S**uivi pendant **3** ans (pas de protocole validé).

Un protocole associant sevrage hospitalier d'une ou plusieurs substances et resynchronisation serait intéressant à mettre en place afin d'observer l'évolution de la qualité de sommeil et des caractéristiques de l'addiction (craving, temps passé sans consommer) au long cours.

MOTS CLES

- **Sommeil**
- **Addiction**
- **Prise en charge**
- **Craving**

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK
Membres :	Monsieur le Professeur Georges BROUSSE
	Monsieur le Professeur Mohammed SAOUD
	Monsieur le Professeur Alain MOREAU
	Monsieur le Docteur Philippe JOUBERT
Directeur :	Monsieur le Docteur Alain NICOLAS

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 5 octobre 2017

ADRESSE POSTALE : 22 rue du plat 69002 LYON

EMAIL : mylene.m88@orange.fr



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr