

# EFFETS DES HYPNOTIQUES SUR LA VIGILANCE

## 1. MODIFICATIONS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL

### EFFETS SUR LE SOMMEIL LENT PROFOND

Les hypnotiques GABAergiques, surtout les benzodiazépines (BZDs), diminuent le sommeil lent profond. Cette action n'est nette qu'après plusieurs nuits de traitement et peut aller, chez certains sujets, jusqu'à la suppression totale du stade IV. A l'arrêt du traitement, la réapparition du sommeil lent profond est progressive et sans rebond compensatoire.

### EFFETS SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

Le sommeil paradoxal est, quant à lui, affecté dans de moindres proportions par les hypnotiques, avec souvent un impact plus important sur l'aspect phasique (diminution du nombre de mouvements oculaires rapides) que sur l'aspect tonique (durée totale du sommeil paradoxal). Ce déficit s'accompagne ici d'un effet « rebond » observable dès l'arrêt du traitement. Ainsi, après une prise unique d'hypnotique, on observe, les nuits suivantes, une augmentation du taux de sommeil paradoxal au dessus de la normale. Lors d'une administration continue, la durée de sommeil paradoxal revient progressivement à la normale. Le sevrage s'accompagne également d'un effet «rebond» avec la survenue de rêves désagréables voire terrifiants, rendant la désaccoutumance plus difficile. Les hypnotiques GABAergiques à demi-vie très courte diminuent le sommeil paradoxal dans les premières heures de sommeil, tandis qu'un rebond compensatoire survient en fin de nuit.

La Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX®, IVADAL®), molécules apparentées aux BZDs, n'entraînent pas, aux doses habituelles, de diminution du sommeil lent profond ni de modification significative du sommeil paradoxal.

### EFFETS SUR LE SOMMEIL LENT LÉGER

Le sommeil lent léger, et surtout le stade 2, est le seul à voir sa durée augmentée sous hypnotique. Il remplace alors le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal, constituant ainsi la part de sommeil supplémentaire observée. Le nombre et la durée des fuseaux de sommeil du stade 2 sont augmentés par la prise d'hypnotique. Le retour à la normale se fait, en accord avec les propriétés pharmacocinétiques des diverses molécules, dès la première nuit de sevrage pour les BZDs à demi-vie très courte et pas avant la quatrième nuit pour les BZDs à demi-vie longue.

Tous ces effets sur l'architecture du sommeil sont d'autant plus importants que la dose administrée est élevée. Notons qu'il est paradoxal qu'il existe, chez le mauvais dormeur, une amélioration subjective de la qualité du sommeil sous hypnotique puisqu'il existe, chez tous les sujets et plus particulièrement chez les insomniaques, une très mauvaise appréciation du sommeil : l'insulaire perçoit mal son sommeil en stade 2 de sommeil lent léger, qu'il prend pour de l'éveil, contrairement au sujet normal. De fait, c'est

l'entrée en SL profond qui correspond pour lui à la perte de conscience et donc, à l'abandon du contrôle de l'activité mentale.

## **2. EFFETS RÉSIDUELS DIURNES**

Les effets résiduels diurnes (sommolence, fatigue, diminution des performances psychomotrices, amnésie antérograde) et les troubles de l'humeur au sens large (anxiété, irritabilité, dépression) sont les effets secondaires communément rapportés des BZDs. Du fait de leur prévalence et de leur retentissement, la somnolence et les performances diurnes (habilité psychomotrice, processus cognitifs, mémoire) retiendront particulièrement notre attention.

L'idée communément répandue est que la demi-vie du produit permet de prédire si une molécule aura ou non d'importants effets résiduels diurnes. En effet, les BZDs à demi-vie longue entraînent une somnolence le lendemain de leur administration, ce qui ne veut pas dire pour autant que les BZDs à demi-vie courte sont plus efficaces et produisent moins d'effets résiduels. En effet, la dose du produit plutôt que sa demi-vie est corrélée à l'altération des performances : toutes les BZDs données à hautes doses peuvent altérer la vigilance. Les études des effets des hypnotiques sur la somnolence diurne comme sur les performances psychomotrices, l'apprentissage, la mémoire peuvent être, en fait, plus utiles que les mesures pharmacocinétiques.

### **LA SOMNOLENCE DIURNE**

La somnolence diurne est assez difficile à quantifier par des estimations subjectives (échelle de somnolence d'Epworth, échelles analogiques visuelles ...) que les différentes études montrent souvent très éloignées de la réalité. Aussi, a-t-on cherché à mesurer objectivement le niveau de vigilance par des enregistrements polygraphiques en laboratoire ou en ambulatoire. Les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) sont très utilisés et très pratiques pour évaluer la tendance à la somnolence et donc, l'effet résiduel sur la vigilance diurne des hypnotiques.

Il semble que les BZDs à demi-vie longue telles que le Flurazépam entraînent une plus grande facilité d'endormissement diurne (avec raccourcissement de la latence moyenne d'endormissement au TILE) au contraire des BZDs à demi-vie courte telles que le Triazolam (HALCION®), qui entraînent des latences moyennes d'endormissement supérieures à celles observées sous placebo. En effet, le Flurazépam continue à exercer son activité anxiolytique le jour suivant sa prise nocturne, rendant le sujet plus relaxé et donc, plus susceptible de s'endormir tandis que le Triazolam (HALCION®) rend le sujet plus vigilant, plus « tendu », plus anxieux. Au fur et à mesure que la prise de BZD à demi-vie longue se prolonge, les effets sur l'endormissement diurne s'estompent : après 3 semaines d'administration, les latences d'endormissement sous Flurazépam (30 mg) ne diffèrent plus de celles observées sous placebo.

### **LES PERFORMANCES DIURNES**

L'évaluation des performances diurnes se fait grâce à de multiples tests explorant chacun un ou plusieurs aspects de la performance diurne : habilité psychomotrice,

processus cognitifs, mémoire ... Une batterie de tests psychomoteurs et cognitifs, développée et utilisée par le H.R.P.U. (Human Psychopharmacologie Research Unit, Université de Surrey, Mildford Hospital, Godalming, U.K.), permet d'évaluer le retentissement des hypnotiques sur les performances diurnes. O'HANLON (1984) a mis au point un test de conduite automobile en conditions réelles, sur autoroute : il montre clairement le danger que représente la conduite automobile le lendemain de la prise de 30 mg de Flurazépam. Tous ces tests sont trop nombreux pour être détaillés ici. Lorsqu'il existe un effet résiduel sur la performance du lendemain avec une molécule à demi-vie longue, il apparaît une accoutumance après 1 à 3 semaines pour certains tests de performance et pas pour d'autres. Il y a en fait danger si le sujet estime avoir récupéré un niveau normal de vigilance alors que ses performances restent altérées. Les molécules apparentées (Zopiclone, Zolpidem) n'ont en général peu ou pas d'effet résiduel sur la vigilance et sur les performances diurnes aux doses habituelles. Les BZDs, quelle que soit leur demi-vie, ont toutes un effet amnésiant tant sur la mémoire à court terme que sur la mémoire à long terme. Le déficit de la mémoire à long terme est du à un déficit de consolidation mnésique. L'intensité de l'amnésie est fonction de la dose administrée.

## **LES TROUBLES DE L'HUMEUR : L'ANXIÉTÉ DIURNE**

Il existe une augmentation de l'anxiété diurne après administration de Triazolam (HALCION®), BZD à demi-vie très courte. Cette anxiété ne cesse d'augmenter tant que dure la prise (3 semaines). Certains sujets peuvent même présenter des attaques de panique, des sentiments de désespoir ou d'irréalité voire de dépersonnalisation. La première hypothèse penchait pour un phénomène de sevrage, le lendemain de la prise d'un produit très rapidement éliminé; la seconde est en faveur d'une activation par le Triazolam (HALCION®) d'agonistes inverses endogènes du récepteur aux BZDs. Il n'a pas été observé de rebond d'anxiété avec les molécules apparentées aux BZDs telles que la Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX® - IVADAL®), ce dernier ayant pourtant une demi-vie également très courte mais étant dépourvu d'effet anxiolytique.