

Benzodiazépines et sommeil

par M. ANSSEAU*

ABSTRACT

Benzodiazepines and sleep

Benzodiazepines currently represent the most widely prescribed family of hypnotic drugs. They possess obvious advantages: actual hypnotic efficacy, at least with short-term use, low toxicity, and excellent tolerance. However, several side effects need to be mentioned: besides morning drowsiness (which represents the untoward continuation of their sedative properties), anterograde amnesia, increase of daytime anxiety, and rebound insomnia. Moreover, benzodiazepines significantly modify several sleep parameters: they decrease slow wave sleep and delay the first period of REM sleep.

Any hypnotic benzodiazepine should only be prescribed in case of actual need and after exclusion of non-pharmacologic means. The « softest » agent, at the lowest dose, and during the shortest period should always be preferred [Acta psychiat. belg., 85, 522-532 (1985)].

Key words: benzodiazepines, sleep, hypnotics.

Introduction

A propos d'un de ses célèbres tableaux réalisé en 1937 représentant une tête endormie soutenue par toute une série de béquilles et intitulé « Sommeil », Salvador Dali a écrit: « Puisque le sommeil est possible, nous avons besoin de tout un système de béquilles pour assurer notre équilibre psychique ». S'il avait dû recommencer le même tableau quarante ans plus tard, Salvador Dali y aurait très certainement ajouté une béquille essentielle: la formule de structure des benzodiazépines. En effet, ces molécules sont devenues la « béquille » indispensable à

l'équilibre psychique et particulièrement au sommeil d'un très grand nombre d'individus. Salvador Dali aurait d'autant plus certainement ajouté cette béquille s'il avait été belge. En effet, le citoyen belge possède le privilège de se situer largement en tête des consommateurs de substances à visée anxiolytique ou sédatrice. Selon une récente enquête de Balter *et al.* (1984), qui ont interrogé des échantillons représentatifs de la population adulte de plus de 18 ans dans 10 pays de l'Europe de l'Ouest et aux USA, 17,6 % des Belges déclareraient avoir utilisé une substance sédatrice à au moins une reprise au cours de l'année écoulée (tabl. I). De plus, le Belge utilise les anxiolytiques pendant la plus longue période: près de 6 % des personnes interrogées consommait des sédatifs de façon chronique (chaque jour) depuis au moins un an (tabl. II).

TABLEAU I

Prévalence de la consommation de sédatifs (à au moins une reprise au cours de l'année précédente) dans la population adulte (en %) (d'après Balter <i>et al.</i> , 1984)	
Belgique	17,6
France	15,9
Suisse	14,6
Espagne	14,2
Etats-Unis	12,9
Allemagne	12,0
Danemark	11,9
Italie	11,5
Angleterre	11,2
Suède	8,6
Pays-Bas	7,4

TABLEAU II

Prévalence de l'utilisation chronique de sédatifs (durée > 12 mois) dans la population adulte (d'après Balter <i>et al.</i> , 1984)	
%	% des utilisateurs
Belgique	33
France	31
Espagne	26
Angleterre	27
Etats-Unis	14
Allemagne	14
Pays-Bas	22
Italie	14
Danemark	11
Suisse	8
Suède	0,5

* Clinique Neuropsychiatrique de l'Université de Liège (Prof. G. Franck), Unité de psychopharmacologie de l'Hôpital de Bavrière.

Le marché belge des substances sédatives est dominé par les benzodiazépines. Parmi les 10 produits qui réalisent le chiffre d'affaire le plus élevé, 4 sont des benzodiazépines à vocation hypnotique (flunitrazépam, triazolam, nitrazépam et lorimétazépam); de plus, les autres benzodiazépines à vocation anxiolytique sont très fréquemment utilisées pour le traitement des troubles du sommeil (tabl. III).

TABLEAU III

Marché des benzodiazépines en Belgique (1983)

	Nombre de boîtes vendues	Chiffre d'affaire (PB)
1. Lorazépam (Temesta®)	3.200.000	390.000.000
2. Bromazépam (Lexotan®)	2.300.000	260.000.000
3. Flunitrazépam (Rohypnol®)	1.300.000	150.000.000
4. Oxazépam (Séresta®)	1.100.000	95.000.000
5. Triazolam (Halcion®)	600.000	85.000.000
6. Diazépam (Valium®)	500.000	65.000.000
7. Nitrazépam (Mogadon®)	900.000	40.000.000
8. Cllobazam (Frisium®)	300.000	35.000.000
9. Lorimétazépam (Loramet®)	250.000	30.000.000
10. Prazépam (Lysanxia®)	250.000	30.000.000

Avantages et inconvénients des benzodiazépines en tant qu'hypnotiques

Lorsqu'il est démontré qu'un hypnotique est nécessaire, les benzodiazépines constituent les médicaments de premier choix. En effet, elles possèdent une efficacité hypnotique démontrée, à tout le moins à court terme. De plus, leur toxicité est extrêmement faible, aussi bien en usage chronique sur les différentes fonctions de l'organisme qu'en intoxication aiguë dans un but suicidaire. Il faut relever cependant que, si les benzodiazépines ne sont pratiquement jamais létales en cas de surdosage volontaire lorsqu'elles sont prises seules, il n'en est pas de même lorsqu'il existe une association avec d'autres psychotropes et particulièrement avec l'alcool éthylique.

Sur le plan électroencéphalographique, les benzodiazépines respectent mieux l'architecture physiologique du sommeil que d'autres hypnotiques. Cependant elles induisent des modifications nettes de certains paramètres de l'électroencéphalogramme de sommeil, et ce quel que soit le produit utilisé (Kay *et al.*, 1976 : tabl. IV). Certaines altérations reflètent simplement leur activité hypnotique, comme la diminution de la latence du sommeil ou l'augmentation du temps passé endormi. Par contre,

les benzodiazépines diminuent de façon extrêmement nette, voire suppriment les stades de sommeil lent profond (stades 3 et 4), avec une augmentation compensatrice du stade 2. D'autre part, elles prolongent la latence d'apparition de la première période de sommeil paradoxal. Il faut cependant noter que les répercussions biologiques de ces anomalies induites sont actuellement peu connues et que les benzodiazépines n'altèrent pas les pics de sécrétion d'hormone de croissance concomitants des périodes de sommeil lent profond (Adam, 1979).

TABLEAU IV

Effet des benzodiazépines sur les paramètres du sommeil

↓	Latence du sommeil
↓	Nombre et durée des éveils
↓	Durée du sommeil
↓	Durée du sommeil paradoxal
↓	Latence du sommeil paradoxal
↓	Sommeil lent profond (stades 3 et 4)
↓	Stade 2
↓	Mouvements nocturnes
↓	Changements de stades

TABLEAU V

Principaux effets indésirables des benzodiazépines hypnotiques

—	Somnolence matinale (« hang-over »)
—	Cauchemars
—	Confusion
—	Ataxie
—	Augmentation de l'anxiété diurne
—	Insomnie « rebond »
—	Amnésie antérograde
—	Troubles mnésiques diurnes
—	Céphalées/vertiges
—	Troubles digestifs
—	Sécheresse de bouche

Globalement, les hypnotiques de la famille des benzodiazépines jouissent d'une excellente tolérance. Les principaux effets indésirables potentiels sont repris dans le tableau V. L'effet indésirable le plus fréquent, la sédation résiduelle matinale ou « hang-over », n'est que le reflet de leurs propriétés sédatives et peut généralement être réduit ou annulé par une réduction de la posologie.

Parmi ces effets indésirables, certains sont cependant particuliers et trop peu connus : l'augmentation de l'anxiété diurne, l'insomnie « rebond »

et l'amnésie antérograde. Après avoir rappelé les problèmes de somnolence matinale, nous nous y attacherons de façon particulière.

1. Somnolence matinale (hang-over).

De nombreuses études ont essayé d'évaluer l'importance de l'effet résiduel des benzodiazépines hypnotiques sur la performance matinale. Cependant, une grande partie des résultats restent difficiles à interpréter à cause d'importants problèmes méthodologiques. D'abord, la plupart des études ont été réalisées chez des volontaires sains et pas chez des insomniaques. Ensuite, les instruments utilisés sont extrêmement variables entre les différentes études et empêchent toute comparaison réelle des résultats obtenus.

Les différents résultats ont été récemment synthétisés de façon remarquable par Johnson et Chernik (1982). De façon générale, *toutes* les benzodiazépines sont responsables d'une altération des performances matinales qui peut être mise en évidence à certains tests. Il existe une relation entre la dose utilisée d'un produit et l'importance des effets résiduels. Par contre, il n'existe pas de relation évidente entre la durée de la pharmacocinétique plasmatique des différents composés et l'importance des effets résiduels ; en d'autres termes, une benzodiazépine à courte demi-vie plasmatique ne donne pas nécessairement moins d'effets résiduels qu'une benzodiazépine à longue demi-vie plasmatique. Il est sans doute utile de rappeler à cet égard que la demi-vie plasmatique est un paramètre pharmacocinétique sans corrélation directe avec la durée d'action clinique, comme en témoignent de récentes études chez l'animal et chez l'homme (Ansseau *et al.*, 1984a et b).

2. L'augmentation de l'anxiété diurne.

Une étude de Morgan et Oswald (1982) suggérait la possibilité que les benzodiazépines hypnotiques à durée d'action courte, qui pourraient avoir l'avantage de moins d'effets résiduels matinaux, pourraient provoquer un accroissement significatif des symptômes anxieux au cours de la journée par un effet de « sevrage » à minima. En fait, ces résultats n'ont pas été vérifiés jusqu'à présent et demandent confirmation.

3. L'insomnie « rebond ».

L'insomnie « rebond » est un phénomène qui peut se présenter à l'arrêt d'un traitement hypnotique : pendant plusieurs nuits, la qualité du sommeil se détériore de façon plus marquée qu'avant l'instauration du traitement. Cet effet, qui explique en partie les difficultés de sevrage des traitements hypnotiques, a été décrit avec toutes les benzodiazépines hypnotiques qui ont été étudiées de façon correcte, sauf avec le

TABLEAU VI
Etudes mettant en évidence une insomnie « rebond »

	Demi-vie plasmatique en heures*	Dose en mg	Auteurs
Triazolam (Halcion®)	2,3	0,5 0,25, 0,5, 1,0	Kales <i>et al.</i> , 1976 Vogel <i>et al.</i> , 1975 Vogel <i>et al.</i> , 1976 Roth <i>et al.</i> , 1976 Mamelak <i>et al.</i> , 1983
Midazolam (Dormicum®, Suisse)	2,5	20, 30	Kales <i>et al.</i> , 1983b
Lormétazépanam (Loramet®, Noctamid®)	9,9	1,0, 2,5 1,0, 1,5, 2,0	Oswald <i>et al.</i> , 1979 Kales <i>et al.</i> , 1982
Lorazépanam (Temesta®)	14	2,0	Scharf <i>et al.</i> , 1982
Nitrazépanam (Mogadon®)	28	10 10	Adam <i>et al.</i> , 1976 Kales <i>et al.</i> , 1978
Temazépanam (Levanxol®, Euhypnos®)	12	30	Mitler <i>et al.</i> , 1979
Flunitrazépanam (Rohypnol®)	15	2 2	Bixler <i>et al.</i> , 1977 Scharf <i>et al.</i> , 1979

* D'après Breimer *et al.* (1980) et Breimer et Jochemson (1983).

flurazépanam (Dalmane® aux USA, non commercialisé en Belgique). Le tableau VI reprend les études qui ont démontré cette insomnie « rebond » pour les différents produits testés. Certains auteurs ont suggéré que ce serait avant tout les caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines qui détermineraient l'importance de l'insomnie « rebond » : plus la demi-vie plasmatique serait courte, plus l'insomnie « rebond » serait importante (Kales *et al.*, 1983a). Ceci est loin d'être démontré et certains auteurs suggèrent que les benzodiazépines à demi-vie plasmatique prolongée se distingueraient seulement par une insomnie « rebond » retardée de quatre ou cinq jours après l'arrêt du médicament, par exemple.

4. L'amnésie antérograde.

L'amnésie antérograde, ou absence de mémorisation des événements, est l'une des propriétés classiques des benzodiazépines. Elle est mise à profit notamment en anesthésiologie pour la préparation aux techniques d'investigation douloureuse où le diazépam ou le lorazépanam i.v. permettent de diminuer la mémorisation des souvenirs traumatiques. De tels effets existent également lors de l'utilisation orale des benzo-

diazépines, particulièrement dans un but hypnotique. Il semble bien cependant que ces effets indésirables soient plus fréquents avec certains produits qu'avec d'autres. Quelques benzodiazépines ont été particulièrement incriminées : le triazolam (Halcion®), le flunitrazépam (Rohypnol®), le lorazépam (Temesta®) et plus récemment le midazolam (Dormicum® en Suisse, non commercialisé en Belgique).

A titre d'exemple, nous avons décrit en 1977 un syndrome que nous avons baptisé le « syndrome du frigo » qui survenait suite à la prise de triazolam (Halcion®) à dose élevée (2 mg) (Poncellet *et al.*, 1977). Sur un total de 44 patients aigus hospitalisés dans un service de psychiatrie, nous avons mis en évidence chez 13 sujets (30 %) des comportements boulimiques nocturnes non mémorisés. Généralement, les patients se levaient durant la nuit, vidaient les provisions contenues dans leur armoire, celle de leur voisin ou le frigo du service sans garder le moindre souvenir de cette activité nocturne lorsqu'on les interrogeait le lendemain matin. Ils étaient incapables d'expliquer l'origine des papiers d'emballage retrouvés çà et là, accusaient les voisins de chambre de vol qualifié ou niaient formellement toute culpabilité si le voisin de chambre les accusait d'avoir vidé ses provisions... De plus, chez 19 patients (43 %), d'autres comportements nocturnes non mémorisés ont été mis en évidence : simple déambulation dans le couloir du service, coup de téléphone, sortie du service voire même dans un cas emploi d'un véhicule automobile. Il faut noter que tous ces comportements restaient bien adaptés à la réalité. D'autres cas d'amnésie antérograde ont également été décrits récemment suite à l'absorption de triazolam à la dose de 1 mg (Poitras, 1980) ou même à des doses plus faibles (Shader et Greenblatt, 1983, 1984).

Nous avons également récemment relevé une fréquence particulièrement élevée de ces troubles comportementaux lors de la prise de midazolam (Dormicum® en Suisse, non commercialisé en Belgique) (Ansseau et Doumont, 1983) qui a été récemment confirmée (Schneider-Helmert, 1985).

Il pourrait être tentant de relier la fréquence de l'amnésie antérograde aux caractéristiques pharmacocinétiques de certaines benzodiazépines : en effet, le triazolam comme le midazolam se caractérisent par des demi-vies plasmatiques très courtes (entre deux et trois heures). Cependant, l'existence de tels phénomènes avec des produits à la demi-vie plasmatique plus longue, tels le flunitrazépam (Rohypnol®), empêche toute conclusion définitive. De même, certains auteurs associent les propriétés amnésiantes des benzodiazépines à leur affinité pour les récepteurs centraux spécifiques (Lader, communication personnelle). Cependant, le midazolam, dont les propriétés amnésiantes sont remarquables, ne possède qu'une affinité relativement faible pour les récepteurs cérébraux.

Conclusions et règles de prescription

Les benzodiazépines possèdent des qualités hypnotiques démontrées, au moins dans l'usage à court terme. Il est cependant *essentiel* de n'utiliser les benzodiazépines (comme tout autre hypnotique) que devant l'impossibilité de recourir à des alternatives non médicamenteuses. Il est important que le patient comme le médecin soient conscients du fait que passer quelques nuits de sommeil médiocre n'est pas dramatique et que le sommeil est un phénomène naturel qui tend à se régulariser par lui-même. Les règles hygiéno-diététiques, le développement de « rituels » propres à engendrer le sommeil, les modifications comportementales (avec une règle essentielle : ne pas rester au lit si l'on n'arrive pas à s'endormir), tous les petits moyens (lait tiède, tisanes...) doivent être soigneusement essayés avant de recourir à un traitement médicamenteux. De toute façon, il est essentiel de traiter l'insomnie par les substances les plus douces, à posologie minimum et durant une période la plus limitée dans le temps. Le danger de dépendance (au moins psychologique) est majeur si le patient fait la liaison symbolique : pas de médicament = mauvaise nuit, médicament = bonne nuit. Il est donc important d'avertir le patient dès le début du traitement que ces hypnotiques ne seront pris que de façon transitoire et seront progressivement diminués dès qu'ils ne seront plus nécessaires. Ces règles simples pourront peut-être permettre au citoyen belge de perdre à bref délai sa première place parmi les consommateurs de sédatifs.

RESUME

Les benzodiazépines constituent actuellement la famille de médicaments hypnotiques les plus prescrits. Elles possèdent des qualités évidentes : une efficacité hypnotique réelle, au moins à court terme, une toxicité réduite et une tolérance excellente. Cependant, certains effets indésirables méritent d'être mentionnés : non seulement la somnolence matinale, qui ne constitue que le prolongement de leur activité sédatrice, mais surtout l'amnésie antérograde, l'augmentation de l'anxiété diurne et l'insomnie rebond. De plus, les benzodiazépines modifient de façon significative certains paramètres du sommeil : elles diminuent la quantité de sommeil lent profond et retardent l'apparition de la première période de sommeil paradoxal.

Toute prescription de benzodiazépine hypnotique ne doit être réalisée qu'en cas de nécessité réelle et après exclusion des moyens non médicamenteux. Elle doit toujours utiliser le produit le plus « doux », à posologie minimale et pendant une durée limitée.

Benzodiazepinen en slaap.

Aktueel behoren de benzodiazepinen tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen in de familie van de hypnotica. Zij bezitten duidelijke kwaliteiten: een reële hypnotische doeltreffendheid, en op korte termijn tenninsie, een beperkte toxiciteit en uitstekende tolerantie. Sommige ongewenste uitwerkingen moeten echter ook gemeld worden: niet alleen ochtend slaperigheid, die slechts een verlenging is van hun sedatieve werking, maar vooral de anterograde amnestie, verhoging van angst gedurende de dag alsook de « rebound » insomnie. Daarenboven wijzigen de benzodiazepinen bepaalde parameters van de slaap: zij verminderen de kwaliteit van de trage diepe slaap en vertragen het optreden van de eerste periode van de paradoxale slaap.

Een voorschrijf van hypnotische benzodiazepinen mag slechts gebeuren wanneer dit werkelijk nodig is en na uitsluiting van niet-medicamenteuse middelen. Men moet trachten het « minst ingrijpende » produkt voor te schrijven, aan een minimale posologie gedurende een beperkte tijd.

RIASSUNTO

Benzodiazepine e sonno.

Attualmente le benzodiazepine costituiscono il gruppo di farmaci ipnoinducenti più utilizzato. Possiedono delle evidenti qualità: una reale efficacia ipnoinducente, almeno a breve termine, una bassa tossicità ed un'ottima tolleranza. Tuttavia occorre menzionare alcuni effetti indesiderabili: non solamente la sonnolenza mattutina, che costituisce il prolungamento dell'attività sedativa, ma soprattutto l'ansia anterograda, l'aumento dell'ansia diurna e il fenomeno del rimbalzo (rebound insomnia). Le benzodiazepine inoltre modificano in modo significativo alcuni parametri del sonno: diminuiscono la quantità del sonno lento profondo e ritardano la comparsa della prima fase del sonno paradossoso.

Si devono prescrivere benzodiazepine ipnoinducenti solamente in caso di reale necessità e dopo esclusione di metodi non farmacologici. E' necessario utilizzare il prodotto più « blando », a posologia minimale e per un periodo limitato.

RESUMEN

Benzodiazepinas y sueño.

Las Benzodiazepinas constituyen actualmente la familia de medicamentos hipnóticos mas prescritos. Ellas poseen cualidades evidentes: una eficacia hipnótica real, al menos a corto terminó, una toxicidad reducida y una tolerancia excelente. Sin embargo ciertas efectos indeseables merecen ser mencionados: no solamente la somnolencia matinal, que solo constituyen la prolongación de su actividad sedativa, pero sobre todo la amnesia anterograda, el aumento de la ansiedad diurna y la insomnina. Además, las benzodiazepinas modifican de modo

significativa ciertos parámetros del sueño: disminuyen la cantidad de sueño lento profundo y retrasan la aparición del primer periodo de sueño paradójico. Toda prescripción de benzodiazepina hipnótica no debe ser realizada mas que en casos de necesidad real y después de exclusión de los medios no medicamentosos. Debe utilizar siempre el producto mas « suave », a posología minima y durante una duración limitada.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAM K. Do drugs alter the restorative value of sleep? pp. 105-111. In: Passouant P., Oswald I. (eds). *Pharmacology of the states of alertness*. Proc. Satellite Symposium of the 7th International Congress of Pharmacology. Oxford, Pergamon Press, 1979.
- ADAM K., ADAMSON L., BREZINOVA V., HUNTER W.M., OSWALD I. Nitrazepam: lastingly effective but trouble on withdrawal. *Brit. med. J.*, 1, 1558-1560 (1976).
- ANSSEAU M., DOUMONT A. Midazolam and anterograde amnesia: a double blind comparison with nitrazepam. Non publié, 1983.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., von FRENCKEL R., COLLARD J. A long-acting benzodiazepine is more effective in divided doses. *New Engl. J. Med.*, 310, 526 (1984a).
- ANSSEAU M., DOUMONT A., von FRENCKEL R., COLLARD J. Duration of benzodiazepine clinical activity: lack of direct relationship with plasma half-life. *Psychopharmacology*, 84, 293-298 (1984b).
- BALTER M.B., MANHEIMER D.I., MELLINGER G.D., UHLENHUTH E.H. A cross-national comparison of anti-anxiety / sedative drug use. *Curr. med. Res. Opin.*, 8 (suppl. 4), 5-20 (1984).
- BIXLER E.O., KALES A., SOLDATOS C.R., KALES J.D. Flunitrazepam, an investigational hypnotic drug: Sleep laboratory evaluations. *J. clin. Pharmacol.*, 17, 569-578 (1977).
- BREIMER D.D., JOCHEMSON R. Pharmacokinetics of hypnotic benzodiazepines in man, pp. 89-104. In: Koella W.P. (ed). *Sleep 1982*. Basel, Karger, 1983.
- BREIMER D.D., JOCHEMSON R., von ALBERT H.H. Pharmacokinetics of benzodiazepines: Short-acting versus long-acting. *Arzneimittel-Forsch.*, 30, 875-881 (1980).
- JOHNSON L.C., CHERNIK D.A. Sedative-hypnotics and human performance. *Psychopharmacology*, 76, 101-113 (1982).
- KALES A., BIXLER E.O., SOLDATOS C.R., MITSKY D.J., KALES J.D. Dose-response studies of lorazepam: Efficacy, side effects, and rebound insomnia. *J. clin. Pharmacol.*, 22, 520-530 (1982).
- KALES A., KALES J.D., BIXLER E.O., SCHARF M.B., RUSSEK E. Hypnotic efficacy of triazolam: Sleep laboratory evaluation of intermediate-term effectiveness. *J. clin. Pharmacol.*, 16, 399-406 (1976).
- KALES A., SCHARF M.B., KALES J.D. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science*, 201, 1039-1041 (1978).
- KALES A., SOLDATOS C.R., BIXLER E.O., GOFF P.J., VELA-BUENO A. Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. *Pharmacology*, 26, 138-149 (1983b).
- KALES A., SOLDATOS C.R., BIXLER E.O., KALES J.D. Rebound insomnia and rebound anxiety: A review. *Pharmacology*, 26, 121-137 (1983a).
- KAY D.C., BLACKBURN A.B., BUCKINGHAM J.A., KARACAN I. Human pharmacology of sleep, pp. 83-210. In: Williams R.L., Karacan I. (eds). *Pharmacology of sleep*. New York, Wiley, 1976.
- MAMELAK M., CSIMA A., PRICE V., AGGERWAL A. A 25 night sleep laboratory comparison of quazepam and triazolam in chronic insomniacs. In: Koella W.P. (ed.). *Sleep 1982*. Proc. 6th European Congress of Sleep Research. Basel, Karger, 1983.
- MITTLER M.M., CARSKADON M.A., PHILIPS R.L., STERLING W.R., ZARCONI V.P. Jr, SPIEGEL R., GUILLEMINAULT C. Hypnotic efficacy of temazepam: a long-term sleep laboratory evaluation. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 8, 63S-68S (1979).

- MORGAN K., OSWALD I. Anxiety caused by a short-life hypnotic. *Brit. med. J.*, 284, 942 (1982).
- OSWALD I., ADAM K., BORROW S., IDZIKOWSKI C. The effects of two hypnotics on sleep, subjective feelings and skilled performance, pp. 51-63. In: Passouant P., Oswald I. (eds). *Pharmacology of the states of alertness*. Proc. Satellite Symposium of the 7th International Congress of Pharmacology. Oxford, Pergamon Press, 1979.
- POITRAS R. A propos d'épisodes d'amnésies antérogrades associées à l'utilisation du triazolam. *Un. méd. Can.*, 109, 427-429 (1980).
- PONCELET P.F., SCHMITZ D., ANSSEAU M. Tolérance clinique du triazolam à haute dose chez les patients hospitalisés. Non publié, 1977.
- ROTH R., KRAMER M., LUTZ T. Intermediate use of triazolam: A sleep laboratory study. *J. int. med. Res.*, 4, 59-62 (1976).
- SCHARF M.B., BIXLER E.O., KALES A., SOLDATOS C.R. Long-term sleep laboratory evaluation of flunitrazepam. *Pharmacology*, 19, 173-181 (1979).
- SCHARF M.B., KALES A., BIXLER E.O., JACOBY J.A., SCHWEITZER F.K. Lorazepam efficacy, side effects, and rebound phenomena. *Clin. pharmacol. Ther.*, 31, 175-179 (1982).
- SCHNEIDER-HEIMERT D. Dämmerszustände nach dem hypnotikum midazolam. *Schweiz. med. Wochschr.*, 115, 247-249 (1985).
- SHADER R.I., GREENBLATT D.J. Triazolam and anterograde amnesia: all is not well in the z-zone. *J. clin. Psychopharmacol.*, 3, 273 (1983).
- SHADER R.I., GREENBLATT D.J. Benzodiazepine overuse-misuse. *J. clin. Psychopharmacol.*, 4, 123-124 (1984).
- VOGEL G.W., BARKER K., GIBBONS P., THURMOND A. A comparison of the effects of flunitrazepam 30 mg and triazolam 0.5 mg on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacology*, 47, 81-86 (1976).
- VOGEL G.W., THURMOND A., GIBBONS P., EDWARDS K., SLOAN K.B., SEXTON K. The effect of triazolam on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacology*, 41, 65-69 (1975).

M. ANSSEAU

Clinique Neuropsychiatrique
de l'Université de Liège
Unité de Psychopharmacologie
Hôpital Universitaire de Bavière
B-4020 Liège (Belgique)