

Les relations anxiété-sommeil et leur incidence en pharmacologie clinique *

M. ANSSEAU ** (Liège)

RÉSUMÉ

LES RELATIONS ANXIÉTÉ-SOMMEIL ET LEUR INCIDENCE EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

M. ANSSEAU (Liège)

« PSYCHOLOGIE MÉDICALE », 1989, 21, 6 : 765-773

Le traitement pharmacologique moderne de l'anxiété et de l'insomnie recourt à la même famille de molécules, les benzodiazépines.

Il n'est pas évident que l'action hypnotique des benzodiazépines puisse être clairement différenciée de leur action anxiolytique. En effet, l'action sédatrice aiguë des benzodiazépines diminue puis disparaît en prise chronique. D'autre part, le mécanisme d'action GABAergique des benzodiazépines ne semble guère jouer de rôle dans les mécanismes de sommeil.

Enfin, la différenciation entre niveau d'anxiété et niveau de vigilance pose un problème méthodologique actuellement non résolu.

Dès lors, l'utilisation des benzodiazépines comme hypnotiques paraît mieux se justifier par de simples critères d'efficacité clinique et de bonne tolérance que par des arguments scientifiques spécifiques.

MOTS-CLÉS : *Anxiété – Sommeil – Vigilance – Benzodiazépines – Anxiolytiques – Hypnotique.*

INTRODUCTION

A propos d'un de ses célèbres tableaux réalisé en 1937, intitulé "Sommeil" et représentant une tête endormie soutenue par toute une série de béquilles, Salvador Dali à

* Exposé présenté lors de la Table-ronde "Troubles du rythme veille-sommeil : nouvelles approches, Rouffach, 28 septembre 1988.

** Marc ANSSEAU, Psychiatre, Spécialiste-Adjoint des Hôpitaux, Unité de Psychiatrie, C.H.U. de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, B-4000 LIÈGE 1, BELGIQUE.

Tirés à part : M. Ansseau, même adresse.

écrit : "Puisque le sommeil est possible, nous avons besoin de toute une série de béquilles pour assurer notre équilibre psychologique".

Si **Salvador Dali** avait dû illustrer ce même thème 50 ans plus tard, il y aurait certainement ajouté une béquille essentielle : la formule de structure des benzodiazépines.

En effet, dans les pays industrialisés, ce groupe de molécules joue un rôle essentiel dans le fonctionnement psychologique d'une fraction importante de la population.

En **Belgique** et en **France**, près de 17 % des individus adultes utilisent une substance sédatrice à au moins une reprise au cours d'une année et près de 6 % en utilisent quotidiennement pendant plus d'un an (**Balter et al., 1984**).

L'étude du marché des anxiolytiques et des hypnotiques confirme bien que les benzodiazépines constituent l'essentiel des prescriptions pharmaceutiques.

Parmi les 10 produits les plus vendus comme anxiolytiques en **Belgique** en **1987**, 9 sont des benzodiazépines et le *méprobamate* ne doit son classement parmi ces leaders du marché qu'au fait qu'il était à cette époque disponible sans prescription dans les pharmacies.

D'autre part, les 10 hypnotiques les plus vendus en **Belgique** durant la même période appartiennent tous à la famille des benzodiazépines.

Les benzodiazépines constituent donc, sans nul doute, les psychotropes les plus utilisés dans ces deux indications : anxiété et insomnie. Il peut sembler cependant sur le plan théorique assez étonnant que la même famille chimique puisse constituer le traitement spécifique de deux indications *a priori* aussi différentes que l'anxiété et l'insomnie.

En fait, toutes les benzodiazépines commercialisées possèdent à la fois des propriétés anxiolytiques et hypnotiques et la distinction entre benzodiazépines "anxiolytiques" et benzodiazépines "hypnotiques" correspond souvent plus à un "positionnement" relevant du marketing pharmaceutique qu'à des différences fondamentales entre produits, même s'il existe des différences pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques entre les diverses molécules. Enfin, des benzodiazépines réputées anxiolytiques, comme le lorazepam, sont fréquemment utilisées comme inducteurs de sommeil.

D'autre part, les mêmes molécules sont parfois commercialisées dans des indications différentes selon les pays. C'est ainsi que les comprimés de temazepam sont commercialisés comme anxiolytique non sédatif en **Belgique** sous le nom de *Levanxol*[®] et comme hypnotique spécifique sous le nom de *Normison*[®] en **Grande-Bretagne**.

Le *déméthyl diazepam* ou *nordazepam* est commercialisé en **Belgique** à la fois comme anxiolytique sélectif sous le nom de *Calmday*[®] et comme hypnotique spécifique sous le nom de *Stilny*[®] !

Même chez l'animal, les distinctions entre benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont moins claires qu'il n'y paraît.

Ainsi, dans un test réputé comme le plus prédictif des effets hypnotiques d'une benzodiazépine, la potentialisation de la narcose barbiturique, une benzodiazépine réputée anxiolytique comme le *diazepam* présente une pente de réponse nettement plus favorable qu'une benzodiazépine réputée hypnotique, le *brotizolam* (figure 1).

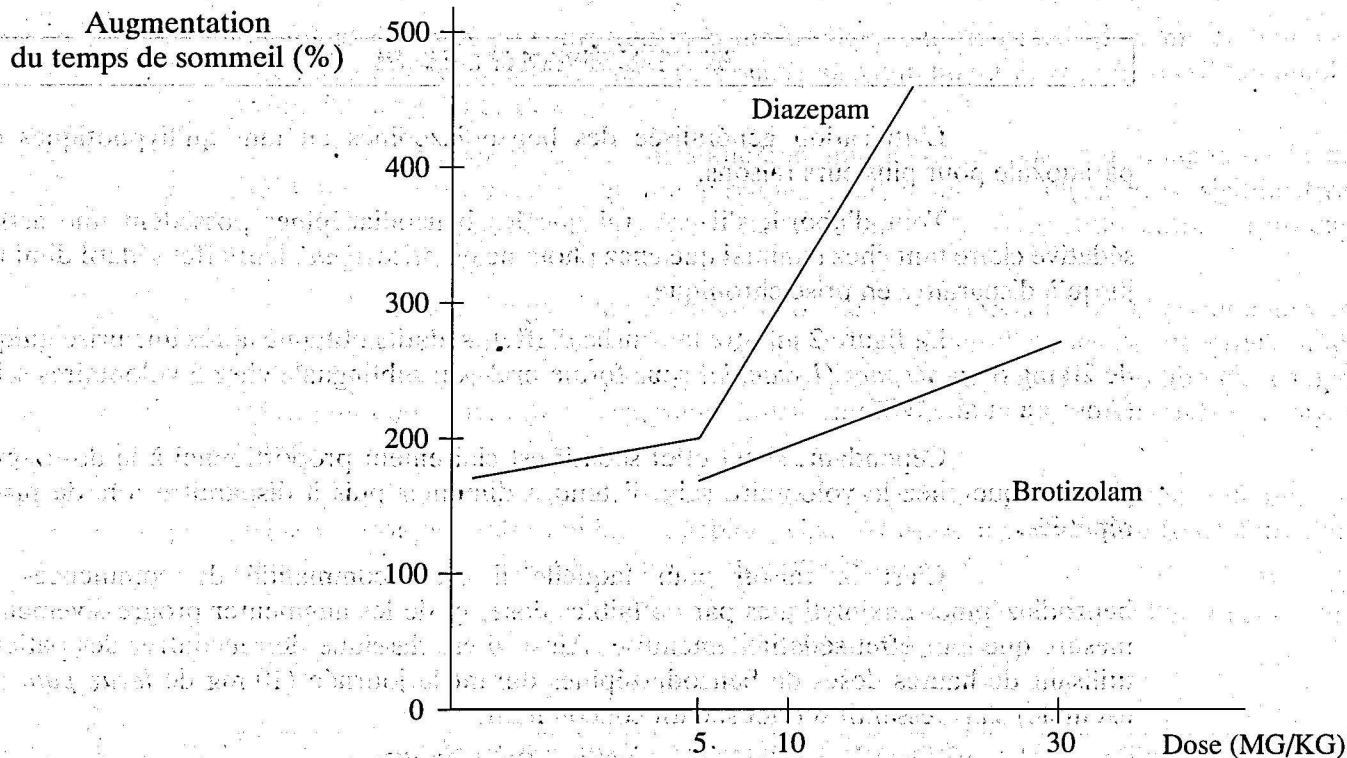


figure 1 : Augmentation du temps de sommeil induit par l'hexobarbital chez la souris par des doses croissantes de *diazepam* et de *brotizolam* (d'après Lehr et Kuhn, 1985).

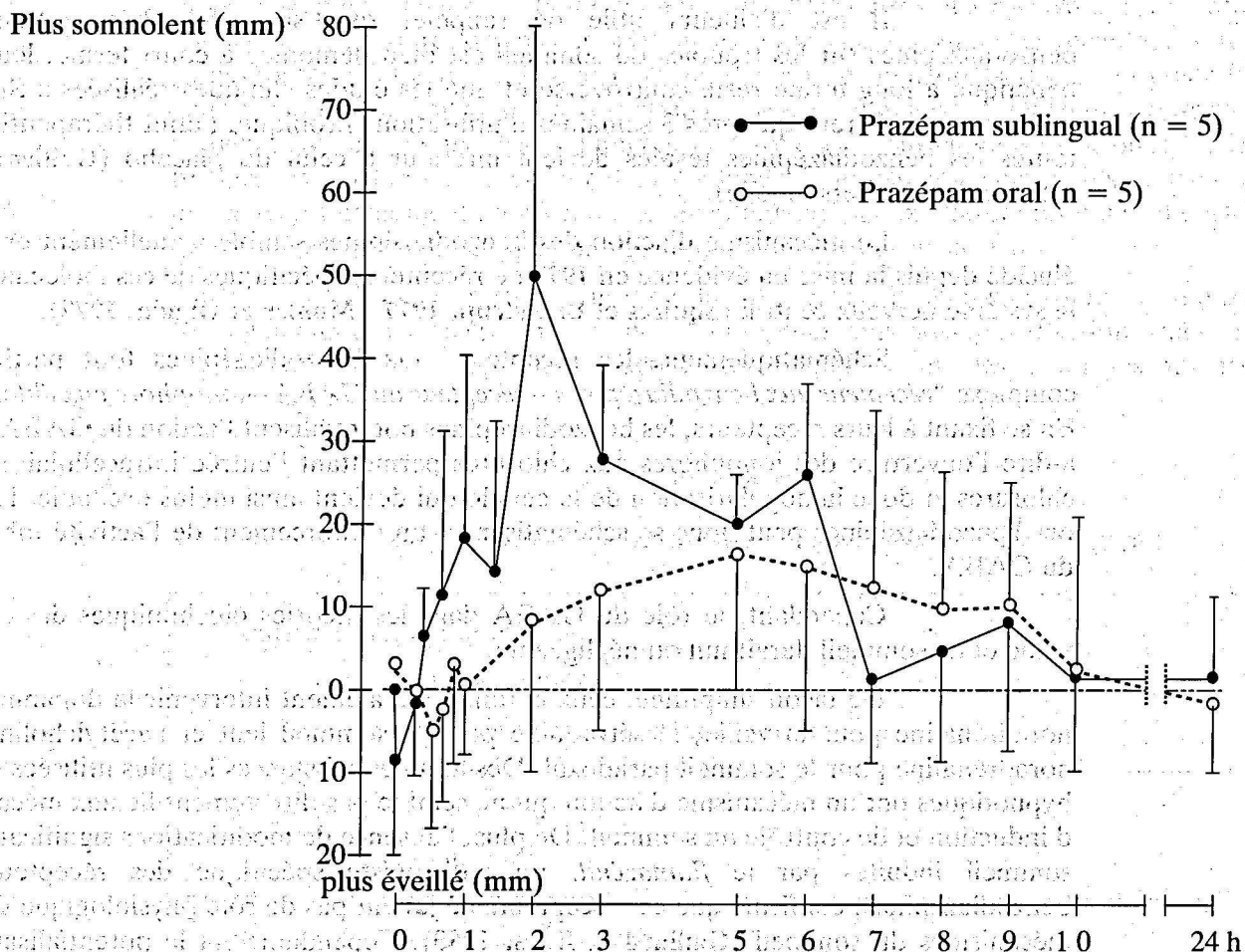


figure 2 : Evolution des notes à l'échelle analogique visuelle "éveillé/somnolent" chez 5 volontaires recevant une prise unique de 20 mg de prazépam sous forme orale ou sublinguale (d'après Anseau et al., 1987).

L'utilisation généralisée des benzodiazépines en tant qu'hypnotiques est paradoxale pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, s'il est vrai que les benzodiazépines possèdent une action sédatrice claire tant chez l'animal que chez l'homme en prise *aiguë*, leur effet sédatif diminue jusqu'à disparaître en prise chronique.

La figure 2 montre la courbe d'effets sédatifs obtenue après une prise unique de 20 mg de *prazepam* (*Lysanxia*) sous forme orale ou sublinguale chez 5 volontaires sains (Anseau et al., 1987).

Cependant, si cet effet sédatif est clairement proportionnel à la dose après prise unique chez le volontaire sain, il tend à diminuer puis à disparaître lors de prises répétées.

C'est la raison pour laquelle il est recommandé de commencer les benzodiazépines anxiolytiques par de faibles doses et de les augmenter progressivement à mesure que leur effet sédatif s'amenuise. Ainsi, il est classique de rencontrer des patients utilisant de hautes doses de benzodiazépines durant la journée (10 mg de *lorazepam* par exemple) sans ressentir d'effet sédatif concomitant.

Dès lors, il peut paraître paradoxal d'utiliser comme hypnotique en prise chronique des molécules dont les propriétés sédatives disparaissent après quelques semaines.

Il est d'ailleurs utile de rappeler que si l'effet thérapeutique des benzodiazépines sur les troubles du sommeil est bien démontré à court terme, leur effet bénéfique à long terme reste controversé et que les études cliniques réalisées à **Stanford** notamment montrent qu'après 3 semaines d'utilisation chronique, l'effet thérapeutique de toutes les benzodiazépines testées devient inférieur à celui du placebo (Guilleminault, communication personnelle).

Le mécanisme d'action des benzodiazépines semble actuellement en partie élucidé depuis la mise en évidence en 1977 de récepteurs spécifiques de ces molécules dans le système nerveux central (Squires et Braestrup, 1977 ; Mohler et Okada, 1977).

Schématiquement, les récepteurs aux benzodiazépines font partie d'un complexe "récepteur aux benzodiazépines - récepteur au GABA - ionophore aux chlorures". En se fixant à leurs récepteurs, les benzodiazépines potentialisent l'action du GABA, c'est-à-dire l'ouverture des ionophores aux chlorures permettant l'entrée intracellulaire d'ions chlorures et donc la dépolarisation de la cellule qui devient ainsi moins excitable. L'action des benzodiazépines peut donc se schématiser en un renforcement de l'activité inhibitrice du GABA.

Cependant, le rôle du GABA dans les théories biochimiques des états de veille et de sommeil paraît nul ou négligeable.

De façon simplifiée, ceux-ci font généralement intervenir la dopamine et la noradrénaline pour la veille, la sérotonine pour le sommeil lent et l'acétylcholine et la noradrénaline pour le sommeil paradoxal. Dès lors, les substances les plus utilisées comme hypnotiques ont un mécanisme d'action qui ne semble pas directement lié aux mécanismes d'induction et de contrôle du sommeil. De plus, l'absence de modifications significatives du sommeil induites par le *flumazénil*, un antagoniste spécifique des récepteurs des benzodiazépines, confirme que ces récepteurs ne jouent pas de rôle physiologique dans les mécanismes du sommeil (Gaillard et Blois, 1983). Cependant, via la potentialisation de l'action GABAergique, les benzodiazépines diminuent le "turnover" de plusieurs neurotransmetteurs et plus particulièrement de la sérotonine. Dès lors, les benzodiazépines

diminuent l'activité du neurotransmetteur impliqué dans la genèse du sommeil lent, ce qui est en accord avec le fait que les benzodiazépines diminuent la proportion de sommeil lent profond (stades III et IV).

Cependant, une substance comme la *ritanserine*, qui antagonise de façon spécifique les récepteurs sérotoninergiques, augmente de façon très significative la proportion de sommeil lent profond, mettant en doute la relation entre sérotonine et sommeil lent (Declerck et al., 1987).

D'autre part, la potentialisation de la transmission GABAergique ne semble pas expliquer de façon complète les principales propriétés cliniques des benzodiazépines : anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et antiépileptiques. De nombreux composés présentant une activité GABAergique directe ou indirecte ont été synthétisés et essayés en clinique.

Cependant, si certains d'entre eux présentent une activité antiépileptique (acide valproïque, valpromide, progabide, vigabatrin) ou myorelaxante (baclofen) claires, aucun n'a démontré d'activité anxiolytique ou sédative.

Un agoniste GABAergique, la *fengabine*, est même d'ailleurs actuellement développé comme antidépresseur (Mendlewicz et al., 1988).

RÉCEPTEURS AUX BENZODIAZÉPINES ET NOUVEAUX ANXIOLYTIQUES

A partir de la mise en évidence des récepteurs spécifiques des benzodiazépines dans le système nerveux central (Squires et Braestrup, 1977 ; Mohler et Okada, 1977), différents types de substances actives au niveau de ces récepteurs ont pu être caractérisées (Tableau I). D'une part, en-dehors des benzodiazépines qui possèdent une action *agoniste* au niveau des récepteurs, d'autres familles de molécules possèdent une activité similaire, comme les cyclopyrrolones (zopiclone, suriclone, suproclone). Ensuite, les recherches ont permis de définir d'autres types de molécules (comme les bêta-carbolines) qui se fixent également au niveau des récepteurs aux benzodiazépines mais en déclenchant une activité opposée, de type *anxiogénique* (les *agonistes inverses*).

Enfin, un troisième type de substances, auquel appartient le flumazénil, se fixe également aux récepteurs aux benzodiazépines sans posséder d'action propre mais en supprimant ou en empêchant l'action des agonistes et des agonistes inverses (les *antagonistes*).

TABLEAU I

Substances actives au niveau des récepteurs des benzodiazépines

Agonistes (anxiolytiques) Benzodiazépines Cyclopyrrolones (zopiclone, suriclone)
Antagonistes (sans action propre) Flumazénil
Agonistes inverses (anxiogéniques) Bêta-carbolines

La recherche clinique s'est dès lors dirigée vers des substances dites agonistes partiels, qui conserveraient une partie des propriétés des benzodiazépines (l'action anxiolytique) tout en possédant l'action stimulante des agonistes inverses. Une telle dissociation entre des propriétés anxiolytiques et des propriétés stimulantes a été démontrée chez l'animal pour plusieurs molécules : le métaclazépam, la pipéqualine, le Ro 16-6028, le Ro 17-1812 et le Ro 23-0364. Ces substances pourraient donc se comporter chez l'homme comme des "anxiolytiques stimulants".

Nous avons récemment testé cliniquement deux de ces dérivés, la pipéqualine et le Ro 16-6028.

Les effets sédatifs de doses uniques de pipéqualine (25, 50, 75 et 150 mg) ont été comparés au placebo et au diazépam chez des volontaires sains par des échelles visuelles analogiques et des tests informatisés (von Frenckell et al., 1986, 1987).

Ces études ont démontré qu'à faibles doses la pipéqualine possède effectivement des propriétés psychostimulantes. Cependant, à fortes doses (150 mg), la pipéqualine induit une diminution des performances comparable au diazépam mais plus retardée dans le temps (5 heures après la prise au lieu de 2 heures).

Nous avons testé le Ro 16-6028 en ouvert chez des patients présentant des attaques de panique. A faibles doses, le Ro 16-6028 a montré une activité thérapeutique modérée sans effet sédatif. Cependant, l'augmentation des doses a fait apparaître un profil de sédation similaire à celui des benzodiazépines classiques. Ces études montrent donc que la dissociation entre les propriétés anxiolytiques et les propriétés sédatives observées chez l'animal pour les agonistes partiels des benzodiazépines est loin de se confirmer chez l'être humain.

De plus, deux types de récepteurs aux benzodiazépines ont été mis en évidence : "central" et "périphérique" (Braestrup et Squires, 1977 ; Mohler et Okada, 1977).

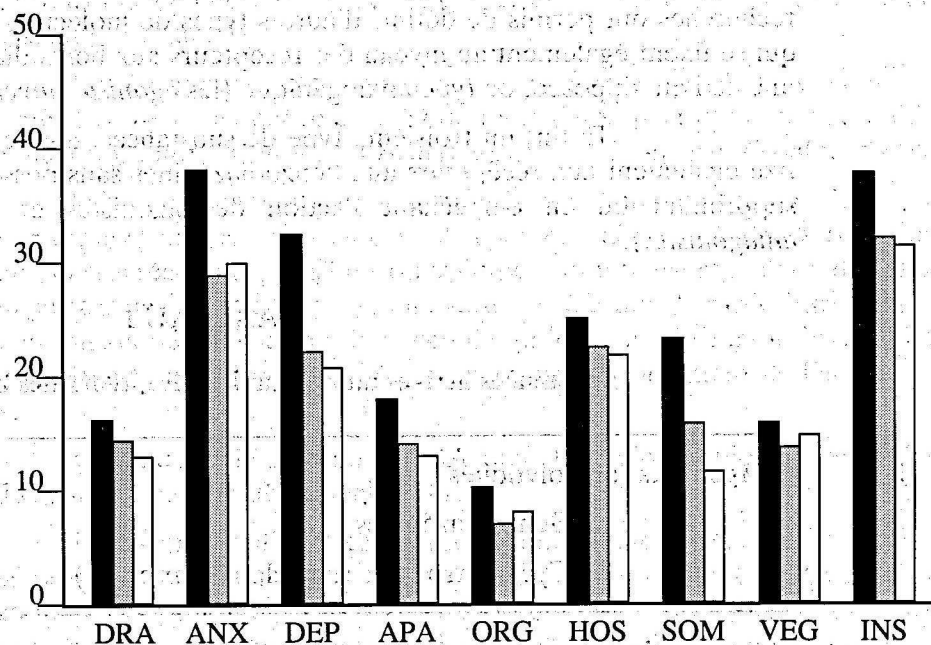


figure 3 : Notes factorielles des échelles AMDP chez 10 patients avant traitement (colonne noire), après une semaine de 52028 RP (colonne hachurée) et après deux semaines de 52028 RP (colonne claire). DRA = dramatisation ; ANX = anxiété ; DEP = dépression ; APA = apathie-ralentissement ; ORG = syndrome psycho-organique ; SOM = plaintes somatiques ; NEU = symptômes neuro-végétatifs ; INS = insomnie.

Le premier type est seulement présent dans le système nerveux central et est responsable des propriétés "classiques" des benzodiazépines ; le second type a été mis en évidence dans de nombreux organes périphériques tels que le rein, le poumon et le foie mais a aussi été mis en évidence dans le système nerveux central où il présente les mêmes caractéristiques biochimiques que les sites périphériques situés dans les autres organes mais diffère complètement des récepteurs de type "central" par sa localisation et ses propriétés biochimiques. Ces sites de liaison ne semblaient jusqu'à récemment jouer aucun rôle physiologique. Cependant, le 52028 RP, un antagoniste spécifique de ces sites de liaison de type "périphérique" possède des propriétés anticonfliktuelles chez l'animal. Au cours d'une étude pilote ouverte, nous avons testé les propriétés psychotropes du 52028 RP chez 10 patients hospitalisés présentant des symptômes dépressifs et anxieux (Anseau et al., sous presse). Cette étude a mis en évidence une action anxiolytique et psychostimulante (figure 3) du 52028 RP, démontrant par là que ces récepteurs dits "périphériques" pouvaient jouer un rôle dans les effets thérapeutiques des benzodiazépines.

ANXIÉTÉ, VIGILANCE ET SOMMEIL

L'activité hypnotique des benzodiazépines en prise chronique pourrait donc se limiter à une action anxiolytique permettant au sujet de se relaxer et donc de trouver plus facilement le sommeil. Cette action se localiserait particulièrement au niveau des circuits limbiques qui seraient "mis au repos". Cette action anxiolytique "pure" est cependant difficile à séparer d'une action sédatrice dans la mesure où l'anxiété et la vigilance sont deux concepts difficiles à différencier sur le plan clinique.

L'anxiété s'accompagne d'une augmentation du niveau de vigilance comme le confirment les critères de trouble anxieux généralisé du DSM-III. De plus, lors des enquêtes concernant l'anxiété, les troubles du sommeil sont évoqués par les sujets interrogés comme les plus caractéristiques de l'anxiété, après la tension intérieure et comme ceux qui amènent le plus fréquemment à consulter pour de l'anxiété, avec les palpitations.

Les relations entre l'anxiété et la vigilance sont illustrées par le modèle élaboré par Yerkes-Dodson d'une courbe en U renversé entre la performance et le niveau d'activation (d'anxiété ?) (figure 4). Cette courbe peut expliquer la baisse de performance

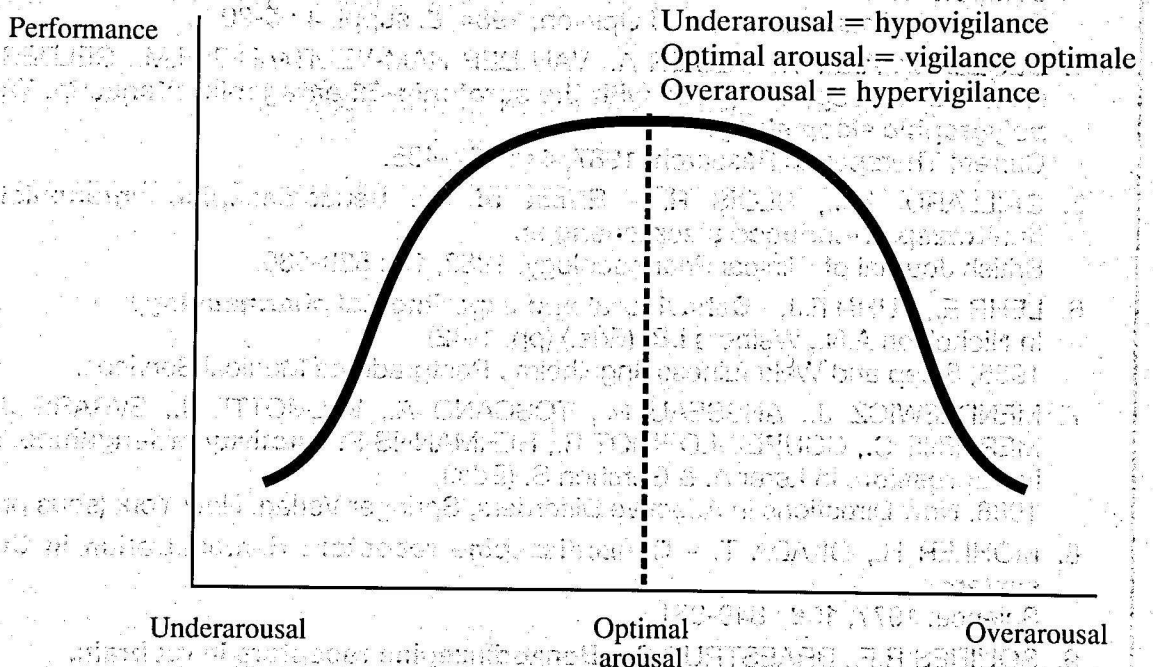


figure 4 : Loi de Yerkes-Dodson sur la relation entre le niveau d'éveil (d'anxiété ?) et la performance.

liée à une anxiété exagérée et l'amélioration de la performance induite par des anxiolytiques chez ce type de sujets. Par contre, des substances sédatives utilisées chez des sujets se situant à leur niveau d'anxiété optimal (ou a fortiori en-deçà) vont dégrader le niveau de performance.

La difficulté de séparer vigilance et anxiété est également illustrée par le fait que quel que soit leur mécanisme d'action, tous les médicaments psychostimulants augmentent également le niveau d'anxiété. Ainsi, les amphétamines, par des mécanismes noradrénergiques et dopaminergiques stimulent la vigilance et sont anxiogéniques, tout comme la caféine qui agit, semble-t-il, par antagonisme des récepteurs à l'adénosine.

CONCLUSIONS

Au total, l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie paraît mieux se justifier par de simples critères d'efficacité clinique et de bonne tolérance que par des arguments scientifiques relatifs à leur mécanisme d'action.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSSEAU M., von FRENCKELL R., JACQMIN P. - **Comparison of sublingual and oral prazepam in normal subjects. I. Clinical data.** Neuropsychobiology, 1987, **18** : 77-82.
2. ANSSEAU M., PAPART P., CERFONTAINE J.L., Von FRENCKELL R., - **Pilot Study of PK 11195 (52028 RP), a selective ligand for the peripheral type benzodiazepine binding sites, among inpatients with anxious or depressive symptomatology.** Neurophychobiology, 1989, sous presse.
3. BALTER M.B., MANHEIMER D.I., MELLINGER G.D., UHLENHUTH E.H. - **A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use.** Current Medical Research and Opinion, 1984, **8**, suppl. 4 : 5-20.
4. DECLERCK A.C., WAUQUIER A., VAN DER HAM-VELTMAN P.H.M., GELDERS Y. - **Increase in slow-wave sleep in humans with the serotonin-S2 antagonist ritanserin. The first exploratory polygraphic sleep study.** Current Therapeutic Research, 1987, **41** : 427-435.
5. GAILLARD J.M., BLOIS R. - **Effect of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on flunitrazepam-induced sleep changes.** British Journal of Clinical Pharmacology, 1983, **15** : 529-536.
6. LEHR E., KUHN F.J. - **Behavioural and experimental pharmacology.** In Nicholson A.N., Welbers I.B. (Eds.) (pp. 1-42) 1985, Sleep and Wakefulness, Ingelheim : Postgraduate Medical Services.
7. MENDLEWICZ J., ANSSEAU M., TOSCANO A., WILMOTTE J., EVRARD J.L., DE WILDE J., MERTENS C., COUPEZ-LOPINOT R., HERMANN S. - **Activity of fengabine, a GABAergic drug in depression.** In Lerer A. & Gershon S. (Eds.), 1988, New Directions in Affective Disorders, Springer Verlag, New York (sous presse).
8. MOHLER H., OKADA T. - **Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system.** Science, 1977, **198** : 849-851.
9. SQUIRES R.F., BRAESTRUP C. - **Benzodiazepine receptors in rat brain.** Nature, 1977, **266** : 732-734.

10. von FRENCKELL R., ANSSEAU M., BONNET D. - **Evaluation of the sedative properties of PK 8165 (pipequaline), a benzodiazepine partial agonist, in normal subjects.**
International Clinical Psychopharmacology, 1986, 1, 24-35.
11. von FRENCKELL R., SCHARRES M., ANSSEAU M., BONNET D. - **Étude des propriétés stimulantes de la pipequaline (PK 8165), un agoniste partiel des benzodiazépines, chez le volontaire sain.**
Psychiatrie et Psychobiologie, 1987, 2 : 52-58.

SUMMARY

**LES RELATIONS ANXIÉTÉ-SOMMEIL ET LEUR INCIDENCE EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE
RELATIONSHIP BETWEEN ANXIETY AND SLEEP AND THEIR IMPLICATION IN CLINICAL PHARMACOLOGY**

by M. ANSSEAU (Liège)

« PSYCHOLOGIE MEDICALE », 1989, 21, 6 : 765-773

The modern pharmacological treatment of anxiety and insomnia involves the same family of substances : benzodiazepines. It is by no means obvious that the hypnotic action of benzodiazepines can be clearly differentiated from their anti-anxiety action.

The acute sedative action of benzodiazepines decreases then disappears when they are taken on a chronic basis.

In addition, the GABAergic mechanism of action of benzodiazepines scarcely appears to play a role in sleep mechanisms.

Finally, differentiation between anxiety level and alertness level raises a methodological problem which has not so far been resolved.

As a result, the use of benzodiazepines as hypnotics appears to be better justified by simple criteria of clinical efficacy and safety than by specific scientific arguments.

KEYWORDS : *Anxiety – Sleep – Weakefulness – Benzodiazepines – Anxiolytics – Hypnotics.*